

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trabectedin EVER Pharma 0,25 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Trabectedin EVER Pharma 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Trabectedin EVER Pharma 0,25 mg

Hvert hetteglass med pulver inneholder 0,25 mg trabectedin.
Én ml rekonstituert oppløsning inneholder 0,05 mg trabectedin.

Trabectedin EVER Pharma 1 mg

Hvert hetteglass med pulver inneholder 1 mg trabectedin.
Én ml rekonstituert oppløsning inneholder 0,05 mg trabectedin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Trabectedin EVER Pharma er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert bløtvevssarkom etter mislykket behandling med antrasykliner og ifosfamid, eller til pasienter der disse stoffene ikke er indisert. Effektdata er hovedsakelig basert på pasienter med liposarkom og leiomyosarkom.

Trabectedin EVER Pharma i kombinasjon med pegylert liposomal doksorubicin (PLD) er indisert til behandling av pasienter med tilbakefall av platina-sensitiv ovarialkreft.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administreringen av Trabectedin EVER Pharma skal skje under overvåking av lege som har erfaring med bruk av kjemoterapi. Legemidlet skal kun brukes av kvalifiserte onkologer eller annet helsepersonell som har spesialkompetanse innen administrering av cytotoksiske legemidler.

Dosering

Til behandling av bløtvevssarkom er anbefalt dose 1,5 mg/m² BSA (kroppsoverflate, Body Surface Area) gitt som en intravenøs infusjon over 24 timer, og med et intervall på tre uker mellom syklusene.

Til behandling av ovarialkreft administreres Trabectedin EVER Pharma hver tredje uke som en infusjon over 3 timer med en dose på 1,1 mg/m², umiddelbart etter PLD 30 mg/m². For å redusere risikoen for PLD-infusjonsreaksjoner administreres innledende dose med en hastighet på under 1 mg/minutt. Hvis det ikke observeres noen infusjonsreaksjon, kan påfølgende PLD-infusjoner administreres over en periode på 1 time (se også preparatomtalen for PLD for spesifikk administrasjonsveiledning.)

Alle pasienter må få kortikosteroider, f.eks. 20 mg deksametason intravenøst 30 minutter før PLD (ved kombinasjonsterapi) eller Trabectedin EVER Pharma (ved monoterapi), ikke bare som antiemetisk

profylakse, men også fordi dette synes å ha en hepatoprotektiv effekt. Ytterligere antiemetika kan gis ved behov.

Følgende kriterier må oppfylles for å tillate behandling med Trabectedin EVER Pharma:

- Absolutt nøytrofilitall (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$
- Trombocytter $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Bilirubin $\leq$ ULN (øvre normalgrense)
- Alkalisk fosfatase $\leq 2,5 \times$ ULN (vurder leverisoenzymer 5-nukleotidase eller gamma-glutamyltransferase (GGT) hvis forhøyelsen kan være av osseøs opprinnelse)
- Albumin ≥ 25 g/l
- Alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) $\leq 2,5 \times$ ULN
- Kreatininclearance ≥ 30 ml/minutt (monoterapi), serumkreatinin $\leq 1,5$ mg/dl ($\leq 132,6$ mikromol/l) eller kreatininclearance ≥ 60 ml/minutt (kombinasjonsterapi)
- Kreatinfosfokinase (CPK) $\leq 2,5 \times$ ULN
- Hemoglobin ≥ 9 g/dl

Kriteriene over må oppfylles før ny behandling startes opp. Hvis ikke, må behandlingen utsettes i opptil 3 uker til kriteriene oppfylles.

Ytterligere kontroll av de hematologiske parameterne bilirubin, alkalisk fosfatase, aminotransferaser og CPK skal skje ukentlig i løpet av de to første behandlingssyklusene, og minst én gang mellom behandlingene i etterfølgende sykluser.

Samme dose skal gis i alle sykluser, under forutsetning av at det ikke oppstår toksisitet av grad 3-4, og under forutsetning av at pasienten oppfyller kriteriene for ny behandling.

Dosejustering under behandlingen

Før ny behandling må pasienten oppfylle "baseline"-kriteriene definert over. Hvis noe av det følgende oppstår mellom syklusene, må dosen reduseres ett nivå, i henhold til tabell 1 nedenfor, i de etterfølgende syklusene:

- Nøytropeni $< 500/\text{mm}^3$ som varer i over 5 dager, eller som er assosiert med feber eller infeksjon
- Trombocytopeni $< 25\,000/\text{mm}^3$
- Forhøyet bilirubin $> \text{ULN}$ og/eller alkalisk fosfatase $> 2,5 \times \text{ULN}$
- Forhøyet aminotransferase (ASAT eller ALAT) $> 2,5 \times \text{ULN}$ (monoterapi) eller $> 5 \times \text{ULN}$ (kombinasjonsterapi), som ikke er gått tilbake innen dag 21
- Andre bivirkninger av grad 3 eller 4 (f.eks. kvalme, oppkast, fatigue)

Når en dose er blitt redusert på grunn av toksisitet, bør ikke dosen økes i de etterfølgende syklusene. Hvis slik toksisitet oppstår på nytt i etterfølgende sykluser hos en pasient som har klinisk nytte av behandlingen, kan dosen reduseres ytterligere (se nedenfor). Kolonistimulerende faktorer kan administreres ved hematologisk toksisitet i samsvar med lokal praksis.

Tabell 1 Dosejusteringstabell for trabectedin (som monoterapi ved bløtvevssarkom [STS] eller i kombinasjon ved ovarialkreft) og PLD

	Bløtvevssarkom	Ovarialkreft	
	trabectedin	trabectedin	PLD
Startdose	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Første reduksjon	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Andre reduksjon	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Se preparatomtalen for PLD for mer detaljert informasjon om dosejusteringer for PLD.

Hvis ytterligere reduksjon av dosen er nødvendig, bør det vurderes om behandlingen skal seponeres.

Behandlingsvarighet

I kliniske studier var det ingen forhåndsdefinerte grenser for antall administrerte sykluser. Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytte ble sett. Trabectedin er blitt administrert i 6 eller flere sykluser til 29,5 % og 52 % av pasienter som ble behandlet med henholdsvis monoterapi- og kombinasjonsdoseregime. Monoterapi- og kombinasjonsregimer er blitt brukt i opptil henholdsvis 38 og 21 sykluser. Ingen kumulativ toksisitet er observert hos pasienter som ble behandlet med mange sykluser.

Pediatrik populasjon

Trabectedin EVER Pharma bør ikke brukes til barn under 18 år med pediatriske sarkomer av hensyn til effekt (se pkt. 5.1 for resultater fra pediatrik sarkomstudie).

Eldre

Det er ikke utført spesifikke studier hos eldre personer. Totalt 20 % av de 1164 pasientene i den integrerte sikkerhetsanalysen av kliniske studier med monoterapi var over 65 år. Av de 333 pasientene med ovarialkreft som fikk trabectedin i kombinasjon med PLD, var 24 % 65 år eller eldre og 6 % var over 75 år. Det ble ikke sett relevante forskjeller i sikkerhetsprofilen hos denne pasientgruppen. Det viser seg at plasmaclearance og distribusjonsvolum av trabectedin ikke påvirkes av alder. En rutinemessig dosejustering kun basert på alder anbefales derfor ikke.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon anbefales det å utvise spesiell forsiktighet og en dosejustering kan være nødvendig, ettersom den systemiske eksponeringen til trabectedin er økt og det kan være økt risiko for hepatotoksitet. Pasienter med forhøyet serumbilirubinnivåer ved "baseline" må ikke behandles med Trabectedin EVER Pharma. Leverfunksjonstester bør overvåkes ved behandling med Trabectedin EVER Pharma, da det kan være nødvendig å justere dosene (se tabell 1 og pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier hos pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/minutt for monoterapieregime og < 60 ml/minutt for kombinasjonsregimet), og Trabectedin EVER Pharma må derfor ikke brukes hos denne pasientgruppen (se pkt. 4.4). På grunn av de farmakokinetiske egenskapene til trabectedin (se pkt. 5.2) er ingen dosejustering indisert hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Intravenøs administrasjon via en sentralvenøs inngang anbefales sterkt (se pkt. 4.4 og 6.6).

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor trabectedin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Samtidig alvorlig eller ukontrollert infeksjon
- Amming (se pkt. 4.6)
- Kombinasjon med gulfebervaksine (se pkt. 4.4)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt leverfunksjon

Pasientene må oppfylle de spesifikke kriteriene for leverfunksjonsparametrene for å kunne starte behandlingen med Trabectedin EVER Pharma. Siden den systemiske eksponeringen for trabectedin i gjennomsnitt er fordoblet (se pkt. 5.2) på grunn av nedsatt leverfunksjon, og siden det kan være økt risiko for toksisitet, må pasienter med klinisk relevant leversykdom, som aktiv kronisk hepatitt, overvåkes nøye, og dosen må om nødvendig justeres. Pasienter med forhøyede serumbilirubinnivåer må ikke behandles med trabectedin (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Kreatininclearance må overvåkes før og under behandlingen. Monoterapi med Trabectedin EVER Pharma og kombinasjonsregimer må ikke brukes hos pasienter med kreatininclearance på henholdsvis < 30 ml/minutt og < 60 ml/minutt (se pkt. 4.2).

Nøytropeni og trombocytopeni

Grad 3 eller 4 nøytropeni og trombocytopeni i forbindelse med behandling med Trabectedin EVER Pharma har blitt rapportert som svært vanlig. Blodtelling, inkludert differensialtelling og trombocytter, må utføres ved "baseline", ukentlig i de første to syklusene og deretter én gang mellom syklusene (se pkt. 4.2). Pasienter som får feber, skal oppsøke lege umiddelbart. Hvis dette oppstår, skal aktiv støttende behandling startes umiddelbart.

Trabectedin EVER Pharma bør ikke administreres til pasienter med nøytrofiltall på under 1500 celler/mm³ og trombocytall på under 100 000 celler/mm³ ved "baseline". Dersom det oppstår alvorlig nøytropeni (ANC < 500 celler/mm³) som varer i over 5 dager eller er forbundet med feber eller infeksjon, anbefales en dosereduksjon (se pkt. 4.2).

Kvalme og oppkast

Antiemetisk profylakse med kortikosteroider, som deksametason, må gis til alle pasienter (se pkt. 4.2).

Rabdomyolyse og alvorlig forhøyet CPK (> 5 x ULN)

Trabectedin må ikke brukes hos pasienter med CPK > 2,5 x ULN (se pkt. 4.2). Det er rapportert om mindre vanlige tilfeller av rabdomyolyse, vanligvis i forbindelse med myelotoksisitet, svært unormale leverfunksjonstester og/eller nyre- eller multiorgansvikt. CPK skal derfor overvåkes nøye når en pasient kan være utsatt for slik toksisitet eller muskelsvekkelse eller muskelsmerter. Hvis det oppstår rabdomyolyse, skal støttende tiltak, som parenteral hydrering, urinalkalinisering og dialyse igangsettes omgående dersom indisert. Behandlingen med Trabectedin EVER Pharma skal seponeres til pasienten er helt frisk.

Det skal utvises forsiktighet hvis legemidler som er assosiert med rabdomyolyse (f.eks. statiner), gis samtidig med trabectedin, siden det kan være økt risiko for rabdomyolyse.

Unormale leverfunksjonstester

Hos de fleste pasienter er det rapportert om reversible akutte forhøyelser i aspartataminotransferase (ASAT) og alaninaminotransferase (ALAT). Trabectedin EVER Pharma må ikke brukes hos pasienter med forhøyet bilirubin. Hos pasienter med forhøyet ASAT, ALAT og alkalisk fosfatase mellom syklusene kan det bli nødvendig å justere dosen (se pkt. 4.2).

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Bruk av sentralvenøs tilgang anbefales på det sterkeste (se pkt. 4.2). Hvis trabektedin administreres gjennom en perifer venøs tilgang, kan pasienten utvikle en potensielt alvorlig reaksjon på injeksjonsstedet.

Ekstravasasjon av trabektedin kan forårsake vevsnekrose som krever debridement. Det er ingen spesifikke antidot mot ekstravasasjon av trabektedin. Ekstravasasjon bør håndteres i samsvar med lokal praksis.

Allergiske reaksjoner

Etter markedsføring ble det rapportert om overfølsomhetsreaksjoner med svært sjeldne tilfeller av dødelig utfall i forbindelse med administrering av trabektedin, enten alene eller i kombinasjon med PLD (se pkt. 4.3 og 4.8).

Hjertesvikt

Pasienter bør overvåkes for hjarterelaterte bivirkninger eller myokarddysfunksjon.

En grundig hjerteundersøkelse inkludert fastsettelse av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) ved bruk av ekkokardiografi eller MUGA (multigated acquisition scan) bør utføres før oppstart av trabektedin, og deretter med 2 til 3 måneders mellomrom til trabektedin seponeres.

Pasienter med LVEF lavere enn nedre normalgrense ($LVEF < LLN$) før kumulativ antrasyklindose på $> 300 \text{ mg/m}^2$, alder > 65 år eller med tidligere hjerte-karsykdom (spesielt de som tar hjertemedisin) kan ha økt risiko for hjertesvikt ved behandling med trabektedin som monoterapi eller i kombinasjon med doksorubicin.

For pasienter med hjarterelaterte bivirkninger av grad 3 eller 4 som indikerer kardiomyopati eller for pasienter med LVEF som synker under LLN (vurdert som enten en absolutt reduksjon av LVEF på $\geq 15\%$ eller $< LLN$ med en absolutt reduksjon på $\geq 5\%$), bør trabektedin seponeres.

Kapillærlekkasjesyndrom (SCLS)

Det er rapportert tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom (SCLS) ved bruk av trabektedin (inkludert tilfeller med dødelig utfall). Hvis det oppstår symptomer på mulig SCLS, slik som uforklarlig ødem med eller uten hypotensjon, bør behandlende lege revurdere serumalbuminnivå. En rask reduksjon i serumalbuminnivået kan være en indikasjon på SCLS. Hvis en SCLS-diagnose blir bekreftet etter utelukkelse av andre årsaker, bør behandlende lege seponere trabektedin-behandlingen og innlede SCLS-behandling i henhold til institusjonens retningslinjer (se pkt. 4.2 og 4.8).

Annet

Samtidig administrering av trabektedin og potente hemmere av enzymet CYP3A4 skal unngås (se pkt. 4.5). Hvis dette ikke er mulig, skal toksisitet overvåkes nøye, og det bør vurderes å redusere dosen av trabektedin.

Det skal utvises forsiktighet hvis legemidler som er assosiert med hepatotoksitetet gis samtidig med trabektedin, siden dette kan øke risikoen for hepatotoksitetet.

Samtidig bruk av trabektedin og fenytoin kan redusere absorpsjonen av fenytoin og føre til en forverring av epilepsianfall. En kombinasjon av trabektedin og fenytoin eller levende svekkede vaksiner anbefales ikke, og en kombinasjon med gulfebervaksine er spesifikt kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av trabektedin og alkohol må unngås (se pkt. 4.5).

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon mens behandlingen pågår og i 3 måneder etter behandlingen, og umiddelbart informere den behandlende lege om en eventuell graviditet (se pkt. 5.3). Fertile menn må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 5 måneder etter behandlingen (se pkt. 4.6).

Se også preparatomtalen for PLD for mer informasjon om advarsler og forsiktighetsregler.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre stoffer på trabektedin

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Siden trabektedin hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4, er det sannsynlig at konsentrasjoner av trabektedin i plasma kan øke hos pasienter som får samtidig behandling med andre legemidler som potensielt hemmer aktiviteten av dette isoenzymet. På samme måte kan samtidig administrasjon av trabektedin og potente induktorer av CYP3A4 øke metabolsk clearance av trabektedin. To *in vivo* fase I-studier av legemiddelinteraksjoner har bekreftet tendenser mot økt og redusert eksponering for trabektedin ved samtidig administrasjon med henholdsvis ketokonazol og rifampicin.

Når ketokonazol ble administrert samtidig med trabektedin, økte plasmaeksponeringen for trabektedin med ca. 21 % for C_{max} og 66 % for AUC, men det ble ikke identifisert noen nye sikkerhetsproblemer. Nøye overvåking med hensyn på toksisitet er nødvendig hos pasienter som får trabektedin i kombinasjon med potente CYP3A4-hemmere (f.eks. oral ketokonazol, flukonazol, ritonavir, klaritromycin eller aprepitant), og slike kombinasjoner skal unngås, hvis mulig. Hvis slike kombinasjoner er nødvendig, skal det foretas hensiktsmessige dosejusteringer i tilfeller av toksisitet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Når rifampicin ble administrert samtidig med trabektedin, førte det til redusert plasmaeksponering for trabektedin med ca. 22 % for C_{max} og 31 % for AUC. Samtidig bruk av trabektedin og sterke induktorer av CYP3A4 (f.eks. rifampicin, fenobarbital, johannesurt) skal derfor unngås, hvis mulig (se pkt. 4.4).

Inntak av alkohol må unngås under behandlingen med trabektedin på grunn av hepatotoksisiteten til legemidlet (se pkt. 4.4).

Prekliniske data har vist at trabektedin er et substrat for P-gp. Samtidig administrering av hemmere av P-gp, f.eks. ciklosporin og verapamil, kan endre distribusjonen og/eller elimineringen av trabektedin. Betydningen av denne interaksjonen, f.eks. sentralnervesystem (CNS)-toksisitet, er ikke etablert. I slike tilfeller skal det utvises forsiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk under graviditet. Virkningsmekanismen indikerer imidlertid at trabektedin kan forårsake alvorlige medfødte misdannelser når det blir gitt under graviditet. Trabektedin har vist seg å passere placenta når det har blitt gitt til drektige rotter. Trabektedin skal ikke brukes under graviditet. Hvis pasienten blir gravid under behandlingen, må pasienten informeres om den mulige risikoen for fosteret (se pkt. 5.3) og overvåkes nøye. Hvis trabektedin brukes i slutten av graviditeten, skal det nyfødte barnet overvåkes nøye med tanke på mulige bivirkninger.

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 3 måneder etter behandlingen, og må umiddelbart informere den behandlende lege om en eventuell graviditet (se pkt. 5.3).

Hvis en kvinne blir gravid under behandlingen, skal genetisk rådgivning vurderes.

Amming

Det er ukjent om trabektedin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelsen av trabektedin i melk er ikke studert hos dyr. Amming er kontraindisert under behandlingen og i 3 måneder etter behandlingen (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Fertile menn må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 5 måneder etter behandlingen (se pkt. 4.4).

Trabektedin kan ha gentoksisk effekt. Råd om oppbevaring av egg eller sæd må innhentes før behandlingen på grunn av muligheten for irreversibel infertilitet som følge av behandling med Trabectedin EVER Pharma.

Genetisk rådgivning anbefales også for pasienter som ønsker å få barn etter behandlingen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier av påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det er imidlertid rapportert om fatigue og/eller asteni hos pasienter som får trabektedin. Pasienter som opplever noen av disse bivirkningene i løpet av behandlingen, må ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De fleste pasientene som behandles med trabektedin kan forventes å få bivirkninger av en eller annen grad (91 % ved monoterapi og 99,4 % ved kombinasjonsterapi), og under en tredjedel vil få alvorlige bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 eller 4 (10 % ved monoterapi og 25 % ved kombinasjonsterapi). De vanligste bivirkningene uansett alvorlighetsgrad var nøytropeni, kvalme, oppkast, forhøyet ASAT/ALAT, anemi, fatigue, trombocytopeni, anoreksi og diaré.

Det er sett fatale bivirkninger hos 1,9 % og 0,6 % av pasientene som ble behandlet med henholdsvis monoterapi- og kombinasjonsregime. De er ofte forårsaket av en kombinasjon av hendelser, inkludert pancytopeni, febril nøytropeni, noen tilfeller med sepsis, hepatisk involvering, nyre- og multiorgansvikt og rabdomyolyse.

Bivirkninger i tabellform

Den følgende sikkerhetsprofilen for trabektedin er basert på bivirkninger rapportert i kliniske studier, sikkerhetsstudier etter markedsføring og spontanrapportering.

Tabellen nedenfor viser bivirkningene som er rapportert hos pasienter med bløtvevssarkom og ovarialkreft som ble behandlet med det anbefalte trabektedinregimet ved hver indikasjon. Både bivirkninger og laboratorieverdier er brukt til å definere frekvenser.

Bivirkningene er oppført etter organklasser og frekvens. Frekvensene er klassifisert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$).

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nøytropen infeksjon	Sepsis	Septisk sjokk	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni Trombocytopeni Anemi Leukopeni	Febril nøytropeni		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt	Dehydrering Hypokalemi		
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet Dysgeusi Perifer sensorisk nevropati Synkope*		
Hjertesykdommer		Palpasjoner* Venstre ventrikel dysfunksjon*		
Karsykdommer		Hypotensjon Rødme	Kapillærlekkasjesyndrom	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné Hoste	Lungeembolisme*	Lungeødem	
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter Kvalme Oppkast Forstoppelse Diaré Stomatitt	Dyspepsi		
Sykdommer i lever og galleveier	Økt alaninamino-transferase Økt aspartatamino-transferase Økt alkalisk fosfatase i blod Hyperbilirubinemi	Økt gamma-glutamyltransferase		Leversvikt
Hud- og underhudssykdommer	Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom*	Utslett Alopesi Hyperpigmentering*		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Rygg smerter Økt kreatinfosfokinase i blod	Artralgi Myalgi	Rabdomyolyse	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue Pyreksi Ødem Inflammasjon i	Reaksjoner på injeksjonsstedet	Ekstravasasjon Bløtvevsnekrose	

	slimhinnene*			
Undersøkelser	Økt kreatinin i blod Redusert albumin i blod	Redusert vekt		

* Bivirkninger bare for pasienter med ovarialkreft, inkludert data fra ET743 OVA 301, en randomisert fase III-studie på 672 pasienter som fikk enten trabektedin (1,1 mg/m²) og PLD (30 mg/m²) hver 3. uke eller PLD (50 mg/m²) hver 4. uke; og fra studie ET743-OVC-3006 på 576 pasienter som fikk enten PLD (30 mg/m²) etterfulgt av trabektedin (1,1 mg/m²) hver 3. uke eller kun PLD (50 mg/m²) hver 4. uke.

I trabektedin+PLD-armen i ET743 OVA 301 hadde ikke-hvite (hovedsakelige asiatiske) pasienter en høyere forekomst enn hvite pasienter av bivirkninger av grad 3 eller 4 (96 % kontra 87 %) og alvorlige bivirkninger (44 % kontra 23 % alle grader). Forskjellene ble hovedsakelig sett i forhold til nøyttropeni (93 % kontra 66 %), anemi (37 % kontra 14 %) og trombocytopeni (41 % kontra 19 %). Forekomsten av kliniske komplikasjoner relatert til hematologisk toksisitet, som alvorlige infeksjoner eller blødninger, eller som førte til dødsfall eller behandlingsavslutning, var like i begge undergrupper.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hyppigste bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Nøytropeni:

Nøytropeni er den vanligste hematologiske toksisiteten. Den fulgte et forutsigbart mønster med rask oppstart og reverserbarhet, og var sjelden forbundet med feber eller infeksjon. Nøytrofile nadirer oppsto ved en median på 15 dager og tilfriskning skjedde innen én uke. Analysen per syklus utført hos pasienter som ble behandlet med monoterapiregimet, viste at nøytropeni av grad 3 og 4 forekom i henholdsvis cirka 19 % og 8 % av syklusene. I denne populasjonen oppsto febril nøytropeni hos 2 % av pasientene og i < 1 % av syklusene.

Trombocytopeni:

Blødningshendelser forbundet med trombocytopeni oppsto hos < 1 % av pasientene som ble behandlet med monoterapiregimet. Analysen per syklus utført hos disse pasientene viste at trombocytopeni av grad 3 og 4 forekom i henholdsvis cirka 3 % og < 1 % av syklusene.

Anemi:

Anemi forekom hos 93 % og 94 % av pasientene som ble behandlet med henholdsvis monoterapi- og kombinasjonsregimer. Prosentandelen av pasientene som var anemiske ved "baseline", var henholdsvis 46 % og 35 %. Analysen per syklus som ble utført hos pasienter behandlet med monoterapiregimet, viste at anemi av grad 3 og 4 forekom i henholdsvis cirka 3 % og 1 % av syklusene.

Sykdommer i lever og galleveier

Forhøyet ASAT/ALAT:

Median tid til maksimalverdi var 5 dager for både ASAT og ALAT. De fleste verdiene var redusert til grad 1 eller normalverdier på dag 14-15 (se pkt. 4.4). Analysen per syklus som ble utført hos pasienter behandlet med monoterapiregimet, viste en økning av grad 3 i ASAT og ALAT i henholdsvis 12 % og 20 % av syklusene. En økning av grad 4 i ASAT og ALAT forekom i henholdsvis 1 % og 2 % av syklusene. De fleste tilfellene av forhøyet transaminase gikk tilbake til grad 1 eller til nivåene før behandlingen innen 15 dager, og i færre enn 2 % av syklusene tok det over 25 dager før dette skjedde. Økningene i ALAT og ASAT fulgte ikke et kumulativt mønster, men viste en tendens mot mindre alvorlige forhøyelser over tid.

Hyperbilirubinemi:

Bilirubin når en maksimalverdi cirka en uke etter oppstart og går tilbake cirka to uker etter oppstart.

Leverfunksjonstester som forutsa alvorlig toksisitet (i henhold til Hys lov) og kliniske manifestasjoner på alvorlig leverskade var mindre vanlige med en forekomst av individuelle tegn og symptomer på under 1 %, inkludert gulsott, hepatomegali eller leversmerter. Mortalitet ved tilstedeværelse av leverskade forekom hos færre enn 1 % av pasientene ved begge regimer.

Andre bivirkninger

Leversvikt

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av leversvikt (inkludert tilfeller med dødelig utfall) hos pasienter med alvorlige underliggende medisinske forhold som behandles med trabektedin, både i kliniske studier og etter markedsføring. Noen potensielle risikofaktorer som kan ha bidratt til økt toksisitet av trabektedin i disse tilfellene var doseadministrering som ikke var i overensstemmelse med anbefalte retningslinjer, potensiell CYP3A4-interaksjon på grunn av flere konkurrerende CYP3A4-substrater eller CYP3A4-hemmere, eller mangel på deksametason-profylakse.

Kapillærlekkasjesyndrom (SCLS)

Det er rapportert tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom (SCLS) ved bruk av trabektedin (inkludert tilfeller med dødelig utfall) (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger begrensede data om effekten av overdosering med trabektedin. Den viktigste forventede toksisiteten er gastrointestinal toksisitet, benmargssuppresjon og levertoksisitet. Det finnes intet spesifikt antidot mot trabektedin. Ved overdosering skal pasientene overvåkes nøye og symptomatisk støttebehandling må igangsettes ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre plantealkaloider og naturprodukter, ATC-kode: L01CX01

Virkningsmekanisme

Trabektedin binder seg til "minor groove" på deoksyribonukleinsyre (DNA) og bøyer helix mot "major groove". Denne bindingen til DNA utløser en kaskade av hendelser som påvirker flere transkripsjonsfaktorer, DNA-bindingsproteiner og DNA-reparasjonsveier, noe som fører til at cellesyklusen forstyrres.

Farmakodynamiske effekter

Trabektedin er vist å utøve en antiproliferativ aktivitet *in vitro* og *in vivo* mot en rekke humane tumorcellelinjer og eksperimentelle tumorer, inkludert maligne lidelser som sarkom, tumorer i bryst, ikke-småcellet lungekarsinom, ovarietumorer og melanom.

Elektrokardiogram (EKG)-undersøkelser

I en placebokontrollert QT/QTc-studie forlenget ikke trabektedin QTc-intervallet hos pasienter med fremskredne solide kreftformer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av trabektedin ved bløtvevssarkom er basert på en randomisert studie med pasienter med lokalavansert eller metastatisk lipo- eller leiomyosarkom med progresjon eller tilbakefall av sykdommen etter behandling med minst antrasykliner og ifosfamid. I denne studien ble trabektedin gitt enten med en dose på 1,5 mg/m² som en 24-timers intravenøs infusjon hver tredje uke, eller 0,58 mg/m² ukentlig som en 3-timers intravenøs infusjon i 3 uker av en 4-ukers syklus. Den protokollspesifiserte analysen av TTP (time to progression) viste en reduksjon på 26,6 % i relativ risiko for progresjon hos pasienter behandlet i "24-h q3wk"-gruppen [risikoforhold = 0,734, konfidensintervall (KI) 0,554-0,974]. Medianverdier for TTP var 3,7 måneder (KI: 2,1-5,4 m) i "24-t hver 3. uke"-gruppen og 2,3 måneder (KI: 2,0-3,5 m) i "3-t hver uke"-gruppen (p = 0,0302). Det ble ikke påvist noen signifikant forskjell i total overlevelse (OS). Median OS med "24-h q3wk"-regimet var 13,9 måneder (KI: 12,5-18,6), og 60,2 % av pasientene levde etter 1 år (KI: 52,0-68,5 %).

Ytterligere effektdata er tilgjengelig fra 3 enarmede fase II-studier med lignende populasjoner som ble behandlet med samme regime. Disse studiene evaluerte totalt 100 pasienter med lipo- og leiomyosarkom, og 83 pasienter med andre typer sarkom.

Resultatene fra et utvidet tilgangsprogram for pasienter med STS (studie ET743-SAR-3002) viser at av 903 forsøkspersoner som ble evaluert for OS (total overlevelse) var median overlevelsestid 11,9 måneder (95 % KI: 11,2, 13,8). Median overlevelse etter histologisk tumortype var 16,2 måneder (95 % KI: 14,1, 19,5) for forsøkspersoner med leiomyosarkomer og liposarkomer og 8,4 måneder (95 % KI: 7,1, 10,7) for forsøkspersoner med andre sarkomtyper. Median overlevelse for forsøkspersoner med liposarkomer var 18,1 måneder (95 % KI: 15,0, 26,4) og for forsøkspersoner med leiomyosarkomer 16,2 måneder (95 % KI: 11,7, 24,3).

Ytterligere effektdata er tilgjengelig fra en randomisert aktiv-kontrollert fase III-studie av trabektedin vs. dakarbazin (studie ET743-SAR-3007), hos pasienter behandlet for inoperabel eller metastatisk lipo- eller leiomyosarkom som tidligere er blitt behandlet med minst en behandling med antrasyklin og ifosfamid, eller en behandling med antrasyklin og ytterligere et cytotoksisk kjemoterapeutika. Pasienter i trabektedin-gruppen måtte få deksametason 20 mg intravenøs injeksjon før hver trabektedin-infusjon. Samlet ble 384 pasienter randomisert til trabektedin-gruppen (1,5 mg/m² en gang hver 3. uke (hver 3. uke 24-t)) og 193 pasienter til dakarbazin-gruppen (1 g/m² hver 3. uke). Median alder på pasientene var 56 år (intervall 17-81), 30 % var menn, 77 % kaukasiere, 12 % afrikansk-amerikanske og 4 % asiatiske. Pasienter i trabektedin- og dakarbazin-gruppene fikk en median på hhv. 4 og 2 sykluser. Det primære effektendepunktet i studien var OS (total overlevelse), som omfattet 381 dødsfall (66 % av alle randomiserte pasienter): 258 (67,2 %) dødsfall i trabektedin-gruppen og 123 (63,7 %) dødsfall i dakarbazin-gruppen (HR 0,927 [95 % KI: 0,748, 1,150, p = 0,4920]). Den endelige analysen viste ingen signifikant forskjell med en median oppfølging av overlevelse på 21,2 måneder, som resulterte i en median på 13,7 måneder (95 % KI: 12,2, 16,0) for trabektedin-gruppen og 13,1 måneder [95 % KI: 9,1, 16,2] for dakarbazin-gruppen. De viktigste sekundære endepunktene er oppsummert i tabellen nedenfor:

Effekteresultater fra studie ET743-SAR-3007

Endepunkter / Studiepopulasjon	Trabektedin	Dakarbazin	Hasard ratio / Odds ratio	p-verdi
Primært endepunkt	n = 384	n = 193		
Total overlevelse (OS), n (%)	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
Sekundære endepunkter	n = 345	n = 173		

PFS (måned; 95 % KI)	4,2	1,5	0,55 (0,44, 0,70)	< 0,0001
ORR, n (%); Odds ratio (95 % KI)	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72, 3,2)	0,33
DOR (måned; 95 % KI)	6,5	4,2	0,47 (0,17, 1,32)	0,14
CBR, n (%); Odds ratio (95 % KI)	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45, 3,7)	< 0,0002

Ytterligere effektdata er tilgjengelige fra en randomisert, åpen, multisenter, fase II-studie [JapicCTI-121850] som ble gjennomført hos japanske pasienter med overføringsrelatert sarkom (TRS), der det vanligste var myksoid/rundcellet liposarkom (n = 024), synovial sarkom (n = 18), mesenkymal kondrosarkom (n = 6) og ekstraskjeletal Ewings sarkom/PNET, alveolar bløtvevssarkom, alveolar rhabdomyosarkom og klarcellet sarkom (n = 5 hver). Studien vurderte effekten og sikkerheten av trabektedin kontra den beste støttende pleien (BSC) som andrelinje- eller senere behandling for pasienter med avansert TRS som ikke responderer på eller er intolerante mot standard kjemoterapiregime. Pasientene fikk en dose med trabektedin på 1,2 mg/m² som er anbefalt for japanske pasienter [1,2 mg/m² én gang hver 3. uke (hver 3. uke 24-t)]. Til sammen 76 japanske pasienter deltok i studien, der 73 pasienter ble inkludert i den endelige analysen. Studiens primære endepunkt var PFS, som viste en statistisk betydelig forbedring til fordel for trabektedin mot BSC [HR = 0,07; 95 % KI: 0,03–0,16; *p* < 0,0001], med en median PFS i trabektedin-gruppen på 5,6 måneder [95 % KI: 4,1–7,5] og i SSC-gruppen på 0,9 måneder [95 % KI: 0,7–1,0]. De sekundære endepunktene inkluderer objektiv responsanalyse ved bruk av RECIST- og Choi-kriteriene. Ved bruk av RECIST-kriteriene var ORR hos pasienter behandlet med trabektedin 3 (8,1 %; 95 % KI: 1,7–21,9 %), og 0 (0 %, 95 % KI: 0,0–9,7 %) hos pasienter behandlet med BSC, mens CBR var henholdsvis 24 (64,9 %, 95 % KI: 47,5–79,9 %) og 0 (0 %, 95 % KI: 0,0–9,7 %). Ved bruk av Choi-kriteriene var ORR hos pasienter behandlet med trabektedin 4 (10,8 %; 95 % KI: 3,0–25,4 %), og 0 (0 %, 95 % KI: 0,0–9,7 %) hos pasienter behandlet med BSC, mens CBR var henholdsvis 7 (18,9 %, 95 % KI: 8,0–35,2 %) og 0 (0 %, 95 % KI: 0,0–9,7 %).

Effekten til kombinasjonen trabektedin/PLD ved tilbakefall av ovarialkreft er basert på ET743-OVA-301, en randomisert fase III-studie av 672 pasienter som fikk enten trabektedin (1,1 mg/m²) og PLD (30 mg/m²) hver 3. uke eller PLD (50 mg/m²) hver 4. uke. Primær analyse av progresjonsfri overlevelse (PFS) ble utført hos 645 pasienter med målbar sykdom og vurdert ved uavhengig radiologievaluering. Behandling med kombinasjonsarmen førte til en risikoreduksjon på 21 % i sykdomsprogresjonen sammenlignet med kun PLD (HR = 0,79, KI: 0,65–0,96, *p* = 0,0190). Sekundære analyser av PFS og responsfrekvens viste også best resultat for kombinasjonsarmen. Resultatene av de viktigste effektanalysene er oppsummert i tabellen nedenfor:

Effektanalyser fra ET743-OVA-301

	Trabektedin+PLD	PLD	Hasard/Odds ratio	p-verdi
Progresjonsfri overlevelse				
Uavhengig radiologievaluering, målbar sykdom*	n = 328	n = 317		
Median PFS (95 % KI) (måneder)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
12 måneder PFS-frekvens (95 % KI) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Uavhengig onkologievaluering, alle randomiserte	n = 336	n = 335		

Median PFS (95 % KI) (måneder)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Total overlevelse (endelig analyse – n = 522 tilfeller)				
Alle randomiserte	n = 337	n = 335		
Median OS (95 % KI) (måneder)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a
Total overlevelse i platina-sensitiv populasjon (endelig analyse n = 316 tilfeller)				
	n = 218	n = 212		
Median OS (95 % KI) (måneder)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 ^a
Generell responsfrekvens (ORR)				
Uavhengig radiologievaluering, alle randomiserte	n = 337	n = 335		
ORR (95 % KI) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^b

* Primær effektanalyse

a Log rank-test

b Fishers test

Basert på uavhengig onkologievaluering hadde pasienter med platinafritt intervall (PFI) < 6 måneder (35 % i trabektedin+PLD- og 37 % i PLD-armen) lignende PFS i de to armene, og begge viste en median PFS på 3,7 måneder (HR = 0,89, KI: 0,67–1,20). Hos pasienter med PFI ≥ 6 måneder (65 % i trabektedin+PLD- og 63 % i PLD-armen) var median PFS 9,7 måneder i trabektedin+PLD-armen sammenlignet med 7,2 måneder i PLD-monoterapiarmen (HR = 0,66, KI: 0,52–0,85).

Ved den endelige analysen ble effekt av trabektedin+PLD på total overlevelse undersøkt i forhold til PLD alene. Effekten var mer uttalt hos pasienter med PFI ≥ 6 måneder (platina-sensitiv populasjon: 27,0 kontra, 24,1 måneder, HR = 0,83, KI: 0,67–1,04) enn hos pasienter med PFI < 6 måneder (platina-resistent populasjon: 14,2 kontra 12,4 måneder, HR = 0,92, KI: 0,70–1,21).

Fordel av trabektedin+PLD med hensyn til OS var ikke på grunn av effekt av etterfølgende behandlinger, som var godt balansert mellom de to behandlingsgruppene.

Ved multivariatanalysene inkludert PFI, var behandlingseffekt definert som total overlevelse, statistisk signifikant til fordel for trabektedin+PLD i forhold til PLD alene (alle randomiserte: p = 0,0285; platina-sensitiv populasjon: p = 0,0319).

Ingen statistisk signifikante forskjeller ble påvist mellom behandlingsarmene ved samlede målinger av livskvalitet.

Kombinasjonen trabektedin+PLD ved tilbakefall av ovarialkreft ble også evaluert i studien ET743-OVC-3006, en fase III-studie hvor kvinner med ovarialkreft etter et mislykket andre platinaholdig regime ble randomisert til trabektedin (1,1 mg/m²) og PLD (30 mg/m²) hver 3. uke eller PLD (50 mg/m²) hver 4. uke. Det var påkrevd at deltakerne i studien var platina-sensitive (PFI ≥ 6 måneder) etter deres første platinaholdige regime og hadde fullstendig eller delvis respons på en andrelinje platinabasert kjemoterapi (uten PFI-restriksjoner), som betyr at disse pasientene enten kunne være platina-sensitive (PFI ≥ 6 måneder) eller platina-resistente (PFI < 6 måneder) etter deres andre platinaholdige regime. En post-hoc-analyse har påvist at 42 % av inkluderte individer var platina-resistente (PFI < 6 måneder) etter deres siste platinaholdige regime.

Det primære endepunktet for studien ET743-OVC-3006 var OS, og sekundære endepunkter inkluderte PFS og ORR. Studien var dimensjonert for å inkludere ca. 670 pasienter for å observere 514 dødsfall for å registrere en HR på 0,78 for OS med 80 % styrke gitt et tosidig signifikansnivå på 0,05 spredt over to planlagte analyser av OS, interim (60 % eller 308/514 dødsfall) og endelig analyse (514 dødsfall). To tidlige uplanlagte nytte/shetsanalyser utført på forespørsel fra IDMC (Independent

Data Monitoring Committee). Etter den andre nytteøshetsanalysen utført ved 45 % av planlagte hendelser (232/514 dødsfall), anbefalte IDMC å avbryte studien grunnet (1) nytteøsheten av primæranalysen av OS og (2) overdreven risiko basert på ubalanse i bivirkningene som ikke var til trabektedin+PLDs fordel. Ved tidlig avslutning av studien avbrøt 9 % (52/572 behandlede) av individene behandlingen, 45 % (260/576 randomiserte) avbrøt oppfølging og 54 % (310/576 randomiserte) ble utelatt fra OS-vurdering, noe som utelukker pålitelige estimater av endepunktene PFS og OS.

Ingen data som sammenligner trabektedin+PLD med et platinabasert regime hos platina-sensitive pasienter er tilgjengelige.

Pediatrisk populasjon

I fase I-II-studien, SAR-2005, ble i alt 50 pediatriske pasienter med rabdomyosarkom, Ewings sarkom eller ikke-rabdomyosarkom bløtvevssarkom inkludert i studien. 8 pasienter ble behandlet med en dose på 1,3 mg/m² og 42 pasienter med 1,5 mg/m². Trabektedin ble administrert som en 24-timers intravenøs infusjon hver 21. dag. Totalt 40 pasienter kunne evalueres for respons. Det ble observert én delvis respons (PR) som ble sentralt bekreftet: samlet responsrate (RR): 2,5 %, KI 95 % (0,1 % – 13,2 %). PR gjaldt en pasient med et alveolært rabdomyosarkom. Responsvarigheten var 6,5 måneder. Det ble ikke observert respons ved Ewings sarkom eller NRSTS [RR: 0 %, KI 95 % (0 % – 30,9 %)]. Tre pasienter oppnådde stabil sykdom (én med rabdomyosarkom etter 15 sykluser, én med spolcellet sarkom etter 2 sykluser og én med Ewings sarkom etter 4 sykluser).

Bivirkninger, inkludert reversibel økning av leverenzymene og hematologiske hendelser i tillegg til feber, infeksjon, dehydrering og trombose/embolisme ble også rapportert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Systemisk eksponering etter intravenøs administrering som en infusjon med konstant hastighet er doseproporsjonal ved doser til og med 1,8 mg/m². Trabektedins farmakokinetiske profil er sammenfallende med en fler-kompartiment distribusjonsmodell.

Etter intravenøs administrering viser trabektedin et høyt tilsynelatende distribusjonsvolum, som samsvarer med omfattende vevs- og plasmaproteinbinding (94 til 98 % av trabektedin i plasma er proteinbundet). Distribusjonsvolumet av trabektedin ved steady-state hos mennesker er over 5000 l.

Biotransformasjon

Cytokrom P450 3A4 er det viktigste cytokrom-P450-isoenzymet som er ansvarlig for den oksidative metabolismen av trabektedin ved klinisk relevante konsentrasjoner. Andre P450-enzymene kan bidra til metabolismen. Trabektedin verken induserer eller hemmer viktige cytokrom-P450-enzymene.

Eliminasjon

Renal eliminasjon av uendret trabektedin hos mennesker er lav (under 1 %). Den terminale halveringstiden er lang (populasjonsverdi for terminal eliminasjonsfase: 180 timer). Etter en dose radiomerket trabektedin gitt til kreftpasienter, er i gjennomsnitt (SD) 58 % (17 %) av total radioaktivitet gjenfunnet i feces, og i gjennomsnitt (SD) 5,8 % (1,73 %) er gjenfunnet i urinen. Basert på populasjonsestimatet for plasmaclearance av trabektedin (30,9 l/t) og blod/plasma-forholdet (0,89), er clearance av trabektedin i blod cirka 35 l/t. Denne verdien er cirka halvparten av raten av hepatisk blodgjennomstrømning hos mennesker. Ekstraksjonsforholdet for trabektedin kan derfor anses som moderat. Den interindividuelle variasjonen i populasjonsestimatet for plasmaclearance av trabektedin var 49 %, og den intraindividuelle variasjonen var 28 %.

En farmakokinetisk populasjonsanalyse viste at ved administrasjon i kombinasjon med PLD, ble plasmaclearance av trabektedin redusert med 31 %. Farmakokinetikken til PLD i plasma ble ikke påvirket av samtidig administrasjon av trabektedin.

Spesielle populasjoner

En farmakokinetisk populasjonsanalyse indikerer at plasmaclearance av trabektedin ikke påvirkes av alder (aldersområde 19–83 år), kjønn, total kroppsvekt (område 36 til 148 kg) eller kroppsoverflate (område 0,9 til 2,8 m²). En farmakokinetisk populasjonsanalyse viste at plasmakonsentrasjonen av trabektedin observert i den japanske befolkningen ved dosenivå 1,2 mg/m² var lik plasmakonsentrasjonene oppnådd i den ikke-japanske vestlige befolkningen ved 1,5 mg/m².

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ingen relevant påvirkning av nyrefunksjon målt ved kreatininclearance, på farmakokinetikken til trabektedin innenfor verdiområdet ($\geq 30,3$ ml/minutt) hos pasientene i de kliniske studiene. Det foreligger ingen data om pasienter med kreatininclearance under 30,3 ml/minutt. Den lave andelen av gjenfunnet total radioaktivitet (< 9 % hos alle pasientene som deltok i studiene) i urinen etter en enkeltdose av ¹⁴C-merket trabektedin, antyder at nedsatt nyrefunksjon i liten grad påvirker eliminasjonen av trabektedin eller metabolitter.

Nedsatt leverfunksjon

Virkningen av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til trabektedin ble vurdert hos 15 kreftpasienter med doser fra 0,58 til 1,3 mg/m², administrert som 3-timers infusjoner. Den geometriske gjennomsnittlige dosenormaliserte trabektedineksponeringen (AUC) økte med 97 % (90 % KI: 20 %, 222 %) hos 6 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (økte serumbilirubinnivåer mellom 1,5 og 3 x ULN og økning av aminotransferaser (ASAT eller ALAT) < 8 x ULN) etter administrering av en enkeltdose trabektedin på 0,58 mg/m² (n = 3) eller 0,9 mg/m² (n = 3), sammenlignet med 9 pasienter med normal leverfunksjon etter administrering av en enkeltdose trabektedin på 1,3 mg/m² (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer at trabektedin har begrenset effekt på det kardiovaskulære og respiratoriske systemet samt sentralnervesystemet ved eksponering under det terapeutiske kliniske området, målt ved AUC.

Effekten av trabektedin på kardiovaskulær og respiratorisk funksjon er undersøkt *in vivo* (anesteserte Cynomolgus-aper). En 1-times infusjonsplan ble valgt for å opprettholde maksimale plasmanivåer (C_{max}-verdier) i området for de som ble observert i klinikken. Oppnådde plasmanivåer av trabektedin var $10,6 \pm 5,4$ (C_{max}) høyere enn de som ble oppnådd hos pasienter etter infusjon av 1500 mikrog/m² over 24 timer (C_{max} på $1,8 \pm 1,1$ ng/ml), og lik de som ble oppnådd etter administrering av samme dose ved 3-timers infusjon (C_{max} på $10,8 \pm 3,7$ ng/ml).

Myelosuppresjon og hepatotoksisitet ble identifisert som den primære toksisiteten av trabektedin. Funn som ble observert, inkluderte hematopoietisk toksisitet (alvorlig leukopeni, anemi, lymfoid depleksjon og benmargssuppresjon) samt forhøyede leverfunksjonsverdier, hepatocellulær degenerering, nekrose i tarmepitel og alvorlige lokale reaksjoner på injeksjonsstedet. Renale toksikologiske funn ble påvist i toksisitetsstudier med flere sykluser utført på aper. Disse funnene var sekundære til alvorlige lokale reaksjoner på administrasjonsstedet, og det er derfor uvisst om de kan tillegges trabektedin. Disse renale funnene må imidlertid tolkes med forsiktighet, og behandlingsrelatert toksisitet kan ikke utelukkes.

Trabektedin er gentoksisk både *in vitro* og *in vivo*. Langsiktige karsinogenitetsstudier er ikke utført.

Det er ikke utført studier på fertilitet ved bruk av trabektedin, men i toksisitetstester ved gjentatt dosering er det observert begrensede histopatologiske endringer i kjønnskjertlene. Tatt i betraktning egenskapene til forbindelsen (cytotoksisk og mutagent), er det sannsynlig at legemidlet vil påvirke reproduksjonsevnen.

Trabektedin har vist seg å passere placenta og føtal eksponering for trabektedin ble observert i en studie med drektige rotter som ble gitt én enkeltdose på 0,061 mg/kg ¹⁴C-trabektedin intravenøst. Maksimal konsentrasjon av radioaktivitet i føtal vev var lik konsentrasjonen som ble målt i maternalt plasma eller blod.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Sitronsyre (E 330)

Arginin

Fosforsyre, konsentrert (E 338) (til pH-justering)

Natriumhydroksid (E 524) (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes eller fortynnes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

0,25 mg: 2 år

1 mg: 3 år

Etter rekonstituering

Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 30 timer ved høyst 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør den rekonstituerte oppløsningen fortynnes og brukes umiddelbart.

Hvis den ikke fortynnes og brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk av den rekonstituerte oppløsningen som vanligvis ikke er lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre rekonstituering er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 30 timer ved høyst 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Trabectedin EVER Pharma 0,25 mg

Hetteglass av fargeløst type I-glass med fluoropolymerbelagt butylgummipropp med en lyseblå avrivningsforsegling av aluminium, inneholdende 0,25 mg trabektedin.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

Trabectedin EVER Pharma 1 mg

Hetteglass av fargeløst type I-glass med fluoropolymerbelagt butylgummipropp med en rosa avrivningsforsegling av aluminium, inneholdende 1 mg trabectedin.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

Hetteglass leveres med eller uten beskyttelseshylster.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning av intravenøs infusjon

Trabectedin EVER Pharma skal rekonstitueres og fortynnes før intravenøs infusjon. Egnet aseptisk teknikk må brukes for å tilberede infusjonsoppløsningen (se instruksjoner for rekonstituering og fortynning).

Ved bruk i kombinasjon med PLD må infusjonsslangen skylles godt med glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning, etter administrasjon av PLD og før administrasjon av Trabectedin EVER Pharma. Bruk av andre fortynningsmidler enn glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning til gjennomskylling av slangen kan forårsake utfelling av PLD (se også preparatomtalen for PLD for spesifikke instruksjoner for håndtering).

Instruksjoner for rekonstituering

Trabectedin EVER Pharma 0,25 mg

Hvert hetteglass med 0,25 mg trabectedin rekonstitueres med 5 ml vann til injeksjonsvæsker. Oppløsningen som oppnås har en konsentrasjon på 0,05 mg/ml, og er kun beregnet til engangsbruk.

Bruk en sprøyte og injiser 5 ml vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset. Hetteglasset må ristes til innholdet er helt oppløst. Den rekonstituerte oppløsningen gir en klar, fargeløs eller lett gulfarget oppløsning som hovedsakelig er fri for synlige partikler.

Denne rekonstituerte oppløsningen inneholder 0,05 mg/ml trabectedin. Den må fortynnes ytterligere, og er kun beregnet til engangsbruk.

Trabectedin EVER Pharma 1 mg

Hvert hetteglass med 1 mg trabectedin rekonstitueres med 20 ml vann til injeksjonsvæsker. Oppløsningen som oppnås har en konsentrasjon på 0,05 mg/ml, og er kun beregnet til engangsbruk.

Bruk en sprøyte og injiser 20 ml vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset. Hetteglasset må ristes til innholdet er helt oppløst. Den rekonstituerte oppløsningen gir en klar, fargeløs eller lett gulfarget oppløsning som hovedsakelig er fri for synlige partikler.

Denne rekonstituerte oppløsningen inneholder 0,05 mg/ml trabectedin. Den må fortynnes ytterligere, og er kun beregnet til engangsbruk.

Instruksjoner for fortynning

Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning. Nødvendig volum skal beregnes på følgende måte:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{individuell dose (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Body Surface Area (kroppsoverflate)

Dersom legemidlet skal administreres via sentralvenøs tilgang, skal riktig mengde av rekonstituert oppløsning trekkes opp fra av hetteglasset og tilsettes en infusjonspose med ≥ 50 ml fortynningsvæske (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning), slik at konsentrasjonen av trabectedin i infusjonsoppløsningen blir $\leq 0,030$ mg/ml.

Hvis sentralvenøs tilgang ikke er mulig og perifer venøs tilgang må brukes, skal den rekonstituerte oppløsningen tilsettes en infusjonspose med ≥ 1000 ml fortynningsvæske (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning).

Parenterale oppløsninger skal inspiseres visuelt med tanke på partikler før administrering. Når infusjonsvæsken er tilberedt, skal den administreres omgående.

Instruksjoner for håndtering og destruksjon

Trabectedin EVER Pharma er et cytotoksisk legemiddel mot kreft, og som med andre potensielt toksiske forbindelser, må det utvises forsiktighet under håndtering. Prosedyrer for riktig håndtering og destruksjon av cytotoksiske legemidler må følges. Personalet skal ha fått opplæring i riktige teknikker for å rekonstituere og fortynne legemidlet, og må bruke verneutstyr, inkludert maske, briller og hansker, ved rekonstituering og fortynning. Gravide skal ikke håndtere dette legemidlet.

Utsiktet kontakt med hud, øyne eller slimhinner må behandles omgående med store mengder vann.

Det er ikke observert uforlikeligheter mellom Trabectedin EVER Pharma og flasker av type I-glass, poser og slanger av polyvinylklorid (PVC) og polyetylen (PE), polyisoprenbeholdere og titanimplantatsystemer for vaskulær tilgang.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoksiske legemidler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach Am Attersee
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0,25 mg: 21-14527
1 mg: 21-14528

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. juni 2023
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

02.08.2024