

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trabectedin STADA 0,25 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Trabectedin STADA 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Trabectedin Stada 0,25 mg

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 0,25 mg trabectedin.
En ml rekonstituerad lösning innehållande 0,05 mg trabectedin.

Trabectedin Stada 1 mg

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 1 mg trabectedin.
En ml rekonstituerad lösning innehållande 0,05 mg trabectedin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt pulver.
pH efter rekonstituering: 3,8 – 4,4

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trabectedin Stada är avsett för behandling av vuxna patienter med framskridet mjukdelssarkom, efter terapivikt med antracykliner och ifosfamid eller när dessa läkemedel är olämpliga. Effektdata är huvudsakligen baserade på patienter med liposarkom och leiomyosarkom.

Trabectedin Stada i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) är indicerat för behandling av patienter med återfall av platinakänslig äggstockscancer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Trabectedin Stada måste administreras under överinseende av en läkare med erfarenhet av kemoterapi. Administreringen får endast utföras av utbildade onkologer eller annan vårdpersonal med specialutbildning på administrering av cytostatika.

Dosering

Vid behandling av mjukdelssarkom är den rekommenderade dosen 1,5 mg/m² kroppsyta, administrerad som en intravenös infusion under 24 timmar med ett treveckorsintervall mellan omgångarna.

Vid behandling av äggstockscancer administreras trabectedin var tredje vecka som en tretimmarsinfusion med en dos på 1,1 mg/m², direkt efter PLD 30 mg/m². För att minimera risken för infusionsreaktioner av PLD administreras initialdosen med en hastighet lägre än 1 mg/minut. Om man inte ser någon infusionsreaktion kan man administrera PLD-infusioner under en entimmesperiod (se även produktresumén [SmPC] för PLD för specifika administreringsråd).

Alla patienter ska ges kortikosteroider, t.ex. 20 mg dexametason, intravenöst 30 minuter före administrering av PLD (i kombinationsbehandling) eller trabectedin (i monobehandling), inte endast som antiemetikum utan även p.g.a. att det förefaller ge leverskyddande effekt. Ytterligare antiemetika kan administreras vid behov.

Följande kriterier måste uppfyllas före behandling med Trabectedin Stada:

- absolut antal neutrofiler (ANC) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- trombocytantal $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- bilirubin $\leq$ övre referensvärde (ULN)
- alkalisk fosfatas $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (beakta leverisoenzymerna 5-nukleotidas eller gammaglutamyltransferas (GGT), om det förhöjda värdet härrör från benvävnad)
- albumin $\geq 25 \text{ g/l}$.
- alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- kreatininclearance $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monobehandling), serumkreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$) eller kreatininclearance $\geq 60 \text{ ml/min}$ (kombinationsbehandling)
- kreatinfosfokinas (CPK) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- hemoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$

Kriterierna ovan måste även vara uppfyllda före återbehandling. I annat fall måste behandlingen uppskjutas i upp till 3 veckor tills kriterierna är uppfyllda.

Ytterligare kontroll av de hematologiska parametrarna bilirubin, alkalisk fosfatas, aminotransferas och CPK bör utföras varje vecka under de två första behandlingsomgångarna och minst en gång mellan behandlingarna i efterföljande omgångar.

Samma dos ska ges för alla omgångar, förutsatt att ingen toxicitet av grad 3–4 påvisats och att patienten uppfyller kriterierna för återbehandling.

Dosjustering under behandling

Före återbehandling måste patienterna uppfylla baslinjekriterierna ovan. Om någon av följande händelser inträffar någon gång mellan omgångarna måste dosen reduceras en nivå, i enlighet med tabell 1 nedan, för efterföljande omgångar.

- neutropeni $< 500/\text{mm}^3$ under mer än 5 dagar eller i samband med feber eller infektion
- trombocytopeni $< 25\,000/\text{mm}^3$
- förhöjt bilirubin $> \text{ULN}$ och/eller alkalisk fosfatas $> 2,5 \times \text{ULN}$
- förhöjda aminotransferasvärden (ASAT eller ALAT) $> 2,5 \times \text{ULN}$ (monobehandling) eller $> 5 \times \text{ULN}$ (kombinationsbehandling), som inte återgått till normalvärdet efter dag 21
- biverkningar av grad 3 eller 4 (t.ex. illamående, kräkningar, utmattningströtthet)

När en dos har reducerats p.g.a. toxicitet är det inte lämpligt med en doseskalering vid efterföljande omgångar. Om någon av ovanstående effekter återkommer i efterföljande omgångar, hos en patient som uppvisar klinisk nytta, kan dosen reduceras ytterligare (se nedan). Kolonistimulerande faktorer kan administreras för hematologisk toxicitet i enlighet med lokala standardåtgärder.

Tabell 1 Dosmodifieringstabell för trabectedin (som enda medel vid mjukdelssarkom eller i kombination vid äggstockscancer) och PLD

	Mjukdelssarkom	Äggstockscancer	
	Trabectedin Stada	Trabectedin Stada	PLD
Startdos	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Första reduktion	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Andra reduktion	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

I SmPC för PLD finns mer information om dosjusteringar av PLD.

Vid behov av ytterligare dosreduktioner bör utsättande av behandlingen övervägas.

Behandlingstid

Vid kliniska prövningar fanns ingen i förväg angiven gräns för antalet administrerade omgångar. Behandlingen fortsatte så länge klinisk nytta påvisades. Trabectedin har administrerats i 6 eller fler omgångar hos 29,5 % respektive 52 % av patienterna som behandlats med monobehandlings- respektive kombinationsdos och -schema. Monobehandlings- och kombinationsregimerna har använts i upp till 38 respektive 21 omgångar. Ingen kumulativ toxicitet har observerats hos patienter som behandlats med flera omgångar.

Pediatrisk population

Trabectedin Stada bör inte ges till barn under 18 års med pediatrika sarkom av effektmässiga skäl (se avsnitt 5.1 för resultat från en studie med pediatrika sarkom).

Äldre

Inga särskilda studier har genomförts på äldre. Total 20 % av de 1 164 patienterna i den sammanslagna säkerhetsanalysen av kliniska prövningar av monobehandling var över 65 år. Av de 333 patienterna med äggstockscancer som fått trabectedin i kombination med PLD var 24 % 65 år eller äldre och 6 % var över 75 år. Inga relevanta skillnader i säkerhetsprofilen kunde påvisas i denna patientgrupp. Plasmaclearance och distributionsvolymen hos trabectedin verkar inte påverkas av ålder. Dosjustering som endast baseras på ålder är därför inget som generellt rekommenderas.

Nedsatt leverfunktion

Särskild försiktighet bör iakttas hos patienter med nedsatt leverfunktion och dosjusteringar kan vara nödvändiga eftersom systemisk exponering för trabectedin ökar och det kan finnas en ökad risk för levertoxicitet. Patienter med förhöjda bilirubinnivåer i serum vid baslinjen får inte behandlas med Trabectedin Stada. Leverfunktionsprover ska övervakas under behandling med Trabectedin Stada eftersom dosjusteringar kan behövas (se tabell 1 och avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Studier på patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min för monobehandlingen och <60 ml/min för kombinationsregimen) har inte utförts och därför får Trabectedin Stada inte användas på denna patientgrupp (se avsnitt 4.4). Vid beaktande av trabectedins farmakokinetiska egenskaper (se avsnitt 5.2) är dosjustering inte nödvändig för patienter med lätt eller måttligt försämrad njurfunktion.

Administreringssätt

Intravenös administrering genom en central venkateter är det absolut bästa tillvägagångssättet (se avsnitten 4.4 och 6.6).

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot trabectedin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- samtidig allvarlig eller okontrollerad infektion
- amning (se avsnitt 4.6)
- kombination med gula febern-vaccin (se avsnitt 4.4)

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion

Patienter måste uppfylla särskilda kriterier avseende parametrar för leverfunktion för att få påbörja en behandling med Trabectedin Stada. Eftersom den systemiska exponeringen för trabectedin i genomsnitt är ungefär fördubblad (se avsnitt 5.2) p.g.a. försämrad leverfunktion och risken för hepatotoxicitet därmed kan vara ökad, måste patienter med kliniskt relevanta leversjukdomar, som kronisk aktiv hepatit, övervakas noga och dosen justeras vid behov. Patienter med förhöjda bilirubinnivåer i serum får inte behandlas med trabectedin (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance måste kontrolleras före och under behandlingen. Trabectedin Stada monobehandlings- och kombinationsregimer får inte användas på patienter med kreatininclearance <30 ml/min respektive <60 ml/min (se avsnitt 4.2).

Neutropeni och trombocytopeni

Det finns mycket frekventa rapporter om neutropeni och trombocytopeni av graden 3 eller 4 i samband med trabectedin-terapi. En fullständig blodkroppsräkning, med differential- och trombocyträkning, måste genomföras vid baslinjen, varje vecka för de två första omgångarna och sedan en gång mellan omgångarna (se avsnitt 4.2). Patienter som får feber måste snabbt söka medicinsk vård. Om detta inträffar måste aktiv understödande behandling startas omedelbart.

Trabectedin Stada får inte administreras till patienter med baslinje-neutrofilräkningar på färre än 1 500 celler/mm³ och trombocyträkning på färre än 100 000 celler/mm³. Vid allvarlig neutropeni (ANC <500 celler/mm³) som varar i mer än 5 dagar eller i samband med feber eller infektion rekommenderas dosreduktion (se avsnitt 4.2).

Illamående och kräkningar

Alla patienter ska administreras antiemetisk profylax med kortikosteroider som t.ex. dexametason (se avsnitt 4.2).

Rabdomyolys och kraftigt förhöjt CPK-värde (>5 x ULN)

Trabectedin får inte användas på patienter med CPK >2,5 x ULN (se avsnitt 4.2). Rabdomyolys har rapporterats mindre ofta, och då vanligtvis i samband med myelotoxicitet, kraftiga avvikelser i leverfunktionstest och/eller njursvikt eller multiorgansvikt. Därför bör CPK kontrolleras noga när någon av dessa effekter, eller muskelsvaghet eller muskelsmärta, uppträder hos en patient. Om rabdomyolys inträffar måste om befogat stödåtgärder, som parenteral hydrering, alkalisering av urin och dialys, insättas snabbt. Behandling med Trabectedin Stada ska utsättas tills patienten återhämtat sig fullständigt.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av läkemedel associerade med rabdomyolys (t.ex. statiner) och trabectedin, eftersom risk för rabdomyolys.

Avvikelse i leverfunktionstest (LFT)

Reversibla akuta ökning av aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) har rapporterats hos de flesta patienterna. Trabectedin Stada får inte användas på patienter med förhöjt bilirubin. Patienter med förhöjt ASAT, ALAT och alkalisk fosfatas mellan omgångarna kan behöva dosjusteringar (se avsnitt 4.2).

Reaktioner vid injektionsstället

Användning av central venös access är det absolut bästa tillvägagångssättet (se avsnitt 4.2). Patienter kan utveckla en potentiellt allvarlig reaktion vid injektionsstället när trabektedin administreras genom en perifer venkateter.

Extravasation av trabektedin kan ge vävnadsnekros som kräver debridering. Det finns ingen specifik antidot mot extravasation av trabektedin. Extravasation ska behandlas i enlighet med lokal standardpraxis.

Allergiska reaktioner

Erfarenheten av läkemedel som redan släppts ut på marknaden är den att överkänslighetsreaktioner, med mycket sällsynta fall med dödlig utgång, har rapporterats i samband med administrering av trabektedin som monoterapi eller i kombination med PLD (se avsnitten 4.3 och 4.8).

Kardiell dysfunktion

Patienterna ska övervakas för hjärtrelaterade biverkningar eller dysfunktion hos hjärtmuskeln. En noggrann hjärtundersökning inklusive fastställande av vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) genom elektrokardiogram eller MUGA-skanning (multigated acquisition scan) ska utföras innan trabektedin sätts in och därefter vid ett intervall på 2 till 3 månader tills trabektedin sätts ut.

Patienter med LVEF som är lägre än nedre normalgränsen (LVEF <LLN), före en kumulativ antracyklindos på >300 mg/m², är över 65 år eller med en anamnes på kardiovaskulär sjukdom (särskilt de med hjärtmedicinering) kan löpa ökad risk för kardiell dysfunktion vid behandling med trabektedin som monoterapi eller i kombination med doxorubicin.

För patienter med kardiella biverkningar av grad 3 eller 4 som tyder på kardiomyopati eller för patienter med ett LVEF som sjunker under LLN (bedömt som antingen en absolut sänkning av LVEF på ≥ 15 % eller <LLN med en absolut sänkning på ≥ 5 %), ska trabektedin sättas ut.

Kapillärläckagesyndrom (CLS)

Fall av misstänkt kapillärläckagesyndrom (CLS) har rapporterats med trabektedin (inklusive fall med dödlig utgång). Om symtom på möjlig CLS utvecklas, såsom oförklarligt ödem med eller utan hypotoni, ska den behandlande läkaren göra en ny bedömning av albuminnivån i serum. En snabb sänkning av albuminnivån i serum kan vara tecken på CLS. Om diagnos på CLS bekräftas efter att andra orsaker har uteslutits, ska den behandlande läkaren avbryta trabektedin och sätta in behandling mot CLS enligt lokala riktlinjer (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Övrigt

Administrering av Trabectedin Stada tillsammans med potenta hämmare av enzymet CYP3A4 (se avsnitt 4.5) bör undvikas. Om detta inte går att undvika, bör noggrann monitorering med avseende på toxicitet samt dosreduktion av trabektedin övervägas.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av läkemedel associerade med hepatotoxicitet och trabektedin eftersom risken för hepatotoxicitet kan vara ökad.

Samtidig användning av trabektedin med fenytoin kan reducera fenytoinabsorptionen, vilket kan leda till en exacerbation av konvulsioner. Kombination av trabektedin med fenytoin eller levande försvagade vaccin rekommenderas inte. Kombination med gula febern-vaccin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Undvik samtidig användning av trabektedin och alkohol (se avsnitt 4.5).

Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen och under 8 månader därefter. I händelse av graviditet ska behandlande läkare omedelbart informeras (se avsnitt 5.3).

Fertila män måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen och under 5 månader därefter (se avsnitt 4.6).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

I produktresumén för PLD finns mer information om varningar och försiktighetsåtgärder.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra substanser på trabektedin

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Eftersom trabektedin huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4, ökar trabektedinkoncentrationen i plasma sannolikt hos patienter som samtidigt administreras med läkemedel som potentiellt hämmar aktiviteten hos detta isoenzym. På liknande sätt kan samtidig administrering av trabektedin med potenta inducerare av CYP3A4 öka metabolisk clearance av trabektedin. Två fas 1-interaktionsstudier *in vivo* har bekräftat trender mot ökad och minskad trabektedinexponering vid administrering med ketoconazol respektive rifampicin.

När ketoconazol administrerades samtidigt med trabektedin, ökade plasmaexponeringen av trabektedin med cirka 21 % för C_{max} och 66 % för AUC, men inga farhågor runt säkerhet identifierades. Noggrann kontroll med avseende på toxicitet krävs hos patienter som får trabektedin i kombination med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. oralt ketoconazol, flukonazol, ritonavir, klaritromycin eller aprepitant) och sådana kombinationer ska om möjligt undvikas. Om sådana kombinationer är nödvändiga, ska lämplig dosjustering göras i händelse av toxicitet (se avsnitt 4.2 och 4.4.).

När rifampicin administrerades samtidigt med trabektedin, resulterade det i reducerad plasmaexponering av trabektedin med cirka 22 % för C_{max} och 31 % för AUC. Därför ska samtidig användning av trabektedin med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenobarbital, johannesört) om möjligt undvikas (se avsnitt 4.4).

Alkoholkonsumtion ska undvikas under behandling med trabektedin p.g.a. läkemedlets hepatotoxiska egenskaper (se avsnitt 4.4).

Prekliniska data har påvisat att trabektedin är ett substrat till P-gp. Samtidig administrering av P-gp-hämmare, t.ex. ciklosporin och verapamil, kan öka trabektedindistribution och/eller eliminering. Relevansen för denna interaktion, t.ex. med avseende på toxicitet för centrala nervsystemet (CNS-toxicitet), är inte fastställd. Försiktighet bör iaktas vid sådana situationer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga kliniska data för exponering vid graviditet. Baserat på dess kända verkningsmekanism kan emellertid trabektedin orsaka allvarliga fosterskador vid administrering under graviditet. Trabektedin passerade placenta när det administrerades till gravida råttor. Trabektedin ska inte användas under graviditet. Om graviditet inträffar under behandlingen måste patienten informeras om den potentiella risken för fostret (se avsnitt 5.3) och kontrolleras noggrant. Om trabektedin används under slutet av graviditeten bör det nyfödda barnet kontrolleras noggrant med avseende på eventuella biverkningar.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda en mycket effektiv preventivmetod under och upp till 8 månader efter avslutad behandling. I händelse av graviditet ska behandlande läkare omedelbart informeras (se avsnitt 5.3).

Om graviditet inträffar under behandling bör möjlighet till genetisk rådgivning övervägas.

Amning

Det är okänt om trabektedin utsöndras i bröstmjolk. Utsöndring av trabektedin i mjölk har inte studerats på djur. Amning är kontraindicerad under behandling och 3 månader därefter (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Fertila män måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen och under 5 månader efter behandling (se avsnitt 4.4).

Trabektedin kan ha genotoxiska effekter. Patienten bör söka rådgivning om konservering av ägg eller sperma före behandling p.g.a. en eventuell irreversibel infertilitet orsakad av behandling med Trabectedin Stada.

Genetisk rådgivning rekommenderas också för patienter som vill få barn efter avslutad behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Utmattnings- och kraftlöshet har emellertid rapporterats hos patienter som får trabektedin. Patienter som känner av dessa biverkningar under behandling får inte framföra fordon eller hantera maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De flesta patienter, som behandlas med Trabektedin, kan förväntas få biverkningar i någon grad (91 % i monobehandling och 99,4 % i kombinationsbehandling) och mindre än en tredjedel allvarliga biverkningar av svårighetsgrad 3 eller 4 (10 % i monobehandling och 25 % i kombinationsbehandling). De vanligaste biverkningarna, av alla svårighetsgrader, var neutropeni, illamående, kräkningar, förhöjt ASAT/ALAT, anemi, trötthet, trombocytopeni, anorexi och diarré.

Biverkningar med dödlig utgång har inträffat hos 1,9 % respektive 0,6% av patienterna, som behandlades med monobehandlings- respektive kombinationsregimer. De var oftast ett resultat av en kombination av händelser, t.ex. pancytopeni, febril neutropeni, vissa med sepsis, leverrelaterad sjukdom, njursvikt eller multiorgansvikt och rabdomyolys.

Sammanfattning i tabellform av biverkningar

Följande säkerhetsprofil för trabektedin baseras på biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar, studier efter godkännande för försäljning och spontan rapportering.

Tabellen nedan visar rapporterade biverkningar hos patienter med mjukdelssarkom och äggstockscancer som behandlats med trabektedin vid rekommenderad regim för respektive indikation. Både biverkningar och laboratorievärden har använts för framtagande av frekvens.

Biverkningarna anges i tabellform enligt klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna klassificeras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer	Neutropen infektion	Sepsis	Septisk chock	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni Trombocytopeni Anemi Leukopeni	Febril neutropeni		
Immunsystemet		Överkänslighet		
Metabolism och nutrition	Nedsatt aptit	Uttorkning Hypokalemi		
Psykiatriska tillstånd		Insomni		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Dysgeusi Perifer sensorisk neuropati Synkope*		
Hjärtat		Hjärtklappning* Vänsterkammardysfunktion*		
Blodkärl		Hypotoni Blodvallningar	Kapillärläckage-syndrom	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné Hosta	Lungemboli*	Lungödem	
Magtarmkanalen	Buksmärta Illamående Kräkningar Förstoppning Diarré Stomatit	Dyspepsi		
Lever och gallvägar	Förhöjd nivå av alaninaminotransferas Förhöjd nivå av aspartataminotransferas Förhöjd nivå av alkalisk fosfatas i blodet Förhöjd nivå av bilirubin i blodet	Förhöjd nivå av gammaglutamyltransferas		Nedsatt leverfunktion
Hud och subkutan vävnad	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom*	Utslag Alopeci Hyperpigmenterad hud*		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta Förhöjd nivå av kreatinfosfokinas i blodet	Artralgi Myalgi	Rabdomyolys	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattning Pyrexia Ödem Mukosal inflammation*	Reaktion vid injektionsstället	Extravasering Mjukvävnadsnekros	
Undersökningar och provtagningar	Förhöjd nivå av kreatinin i blodet Sänkt nivå av albumin i blodet	Viktninskning		

* Biverkning som endast avser patienter med äggstockscancer, inklusive data från ET743-OVA-301, en randomiserad studie i fas 3 på 672 patienter som antingen fick trabectedin (1,1 mg/m²) och PLD (30 mg/m²) var 3:e vecka eller PLD (50 mg/m²) var 4:e vecka; och från studie ET743-OVC-3006 som omfattade 576 patienter som antingen fick PLD (30 mg/m²) följt av trabectedin (1,1 mg/m²) var 3:e vecka eller endast PLD (50 mg/m²) var 4:e vecka.

I ET743-OVA-301 trabektedin+PLD-armen hade icke-vita (huvudsakligen asiatiska) patienter en högre incidens än vita patienter för biverkningar av grad 3 eller 4 (96 % jämfört med 87 %) och allvarliga biverkningar (44 % jämfört med 23 % för alla grader). Skillnaderna observerades huvudsakligen i relation med neutropeni (93 % jämfört med 66 %), anemi (37 % jämfört med 14 %) och trombocytopeni (41 % jämfört med 19 %). Incidenserna för kliniska komplikationer relaterade till hematologisk toxicitet, som allvarliga infektioner eller blödning eller sådana som leder till dödsfall eller avbrytande av behandling, var dock lika stora i båda delpopulationerna.

Beskrivning av utvalda biverkningar

De vanligaste biverkningarna

Blodet och lymfsystemet

Neutropeni:

Neutropeni är den vanligaste hematologiska toxiciteten. Den följde ett förutsägbart mönster med snabb debut och reversibilitet och var i sällsynta fall associerad med feber eller infektion. De lägsta neutrofila värdena inträffade med en median på 15 dagar och återställdes inom en vecka. Analysen per omgång för patienter som behandlats med monobehandlingsregimen, visade neutropeni av graden 3 och 4 hos ca 19 % respektive 8 % av omgångarna. I denna population uppträdde febril neutropeni hos 2 % av patienterna och i <1 % av omgångarna.

Trombocytopeni:

Blödningar associerade med trombocytopeni inträffade hos <1 % av patienterna som behandlats med monobehandlingsregimen. Analysen per genomförd omgång på dessa patienter visade trombocytopeni av grad 3 och 4 i ca 3 % respektive <1 % av omgångarna.

Anemi:

Anemi drabbade 93 % och 94 % av patienter, som behandlats med monobehandlings- respektive kombinationsregimer. Procentandelen anemiska patienter vid baslinjen var 46 % respektive 35 %. Analysen per genomförd omgång på patienter som behandlats med monobehandlingsregim visade anemi av graden 3 och 4 i ca 3 % respektive 1 % av omgångarna.

Lever och gallvägar

Förhöjda ASAT/ALAT-värden:

Mediantiden till toppvärden var 5 dagar för både ASAT och ALAT. De flesta värdena hade minskat till grad 1 eller återgått till ursprungsvärdet vid dag 14–15 (se avsnitt 4.4). Analysen per omgång på patienter som behandlats med monobehandlingsregimen visade förhöjda värden av grad 3 för ASAT och ALAT i 12 % respektive 20 % av omgångarna. Förhöjda värden av grad 4 för ASAT och ALAT inträffade i 1 % respektive 2 % av omgångarna. De flesta förhöjda transaminasvärdena sjönk till grad 1 eller återgick till utgångsvärdet inom 15 dagar och i mindre än 2 % av omgångarna var återhämtningstiden längre än 25 dagar. Förhöjda värden av ALAT och ASAT följde inte ett kumulativt mönster men påvisade en tendens mot mindre allvarligt förhöjda värden över tid.

Hyperbilirubinemi:

Bilirubin når en topp ca en vecka efter anslag och återgår till normalvärden ca två veckor efter anslag.

Analyser av leverfunktionen som anger allvarlig toxicitet (enligt Hys lag) och kliniska tecken på allvarlig leverskada var mindre vanlig med en incidens under 1 % av individuella tecken och symtom som gulsot, hepatomegali eller leversmärta. Dödsfall vid leverskada inträffade hos färre än 1 % av patienterna i båda regimerna.

Övriga biverkningar

Nedsatt leverfunktion: Sällsynta fall av nedsatt leverfunktion (inbegripet fall med dödlig utgång) har rapporterats hos patienter med allvarliga underliggande medicinska tillstånd som behandlas med

trabektedin, såväl vid kliniska prövningar som efter det att läkemedlet släppts ut på marknaden. En del potentiella riskfaktorer som kan ha bidragit till ökad toxicitet för trabektedin som observerats i dessa fall var doshantering oförenlig med rekommenderade riktlinjer, potentiell CYP3A4-interaktion på grund av multipla konkurrerande CYP3A4-substrat eller CYP3A4-hämmare eller frånvaro av dexametasonprofylax.

Kapillärläckagesyndrom (CLS): Fall av misstänkt kapillärläckagesyndrom (CLS) har rapporterats med trabektedin (inklusive fall med dödlig utgång) (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns begränsade data om effekterna av överdosering av trabektedin. De huvudsakliga toxiska effekter som kan förväntas är gastrointestinal toxicitet, benmärgssuppression och levertoxicitet. Det finns för närvarande inget särskilt motgift mot trabektedin. Vid en överdos bör patienten övervakas noggrant och symtomatisk understödande behandling insättas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatika, ATC-kod: L01CX01.

Verkningsmekanism

Trabektedin binder till deoxiribonukleinsyrasträngens (DNA-strängens) ”minor groove” och böjer helixen mot ”major groove”. Denna bindning till DNA sätter igång kaskadreaktion som påverkar flera transkriptionsfaktorer, DNA-bindande proteiner och DNA-reparationsvägar, vilket resulterar i störning i cellcykeln.

Farmakodynamisk effekt

Trabektedin har visat sig ha antiproliferativ verkan *in vitro* och *in vivo* mot ett antal humana tumörcellinjer och experimentella tumörer, inkluderande maligniteter som sarkom, bröstcancer, icke småcellig lungcancer, äggstockscancer och melanom.

Elektrokardiogram (EKG-undersökningar)

I en placebokontrollerad QT/QTc-studie förlängde trabektedin inte QTc-intervallet hos patienter med framskridna solida maligniteter.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för trabektedin på mjukdelssarkom baseras på en randomiserad studie på patienter med lokalt framskriden eller metastatisk lipo- eller leiomyosarkom, vars sjukdom progredierat eller återkommit efter behandling med åtminstone antracyklin och ifosfamid. I denna studie administrerades trabektedin antingen med 1,5 mg/m² som en 24-timmars intravenös infusion var

tredje vecka eller med 0,58 mg/m² varje vecka som en 3-timmars intravenös infusion under 3 veckor av en 4-veckorscykel. Den protokoll-specificerade slutanalysen av tid till progression (TTP) visade en 26,6 % reduktion i relativ risk för progression hos patienter som behandlades i gruppen 24-h q3wk [riskratio (HR) = 0,734, konfidensintervall (CI): 0,554–0,974]. Medianvärden för TTP var 3,7 månader (CI: 2,1–5,4 månader) i gruppen 24-h q3wk och 2,3 månader (CI: 2,0–3,5 månader) i gruppen 3-h qwk (p = 0,0302). Inga signifikanta skillnader i total överlevnad (OS) noterades. Median-OS med regimen 24-h q3wk var 13,9 månader (CI: 12,5–18,6) och 60,2 % av patienterna var vid liv efter 1 år (CI: 52,0–68,5 %).

Ytterligare effektdata finns tillgängliga från 3 ”single-arm” fas II-prövningar med liknande patientgrupper som behandlats med samma regim. Dessa prövningar utvärderade totalt 100 patienter med lipo- och leiomyosarkom och 83 patienter med andra typer av sarkom.

Resultat från ett program för utökad åtkomst för patienter med mjukdelssarkom (studie ET743-SAR-3002) visar att bland de 903 patienter som bedömdes för OS var mediantiden för överlevnad 11,9 månader (95 % CI: 11,2–13,8). Mediantiden för överlevnad efter histologiskt fastställd tumörtyp var 16,2 månader [95 % CI: 14,1–19,5] för patienter med leiomyosarkom och liposarkom och 8,4 månader [95 % CI: 7,1–10,7] för patienter med andra typer av sarkom. Mediantiden för överlevnad hos patienter med liposarkom var 18,1 månader [95 % CI: 15,0–26,4] och för patienter med leiomyosarkom 16,2 månader [95 % CI: 11,7–24,3].

Ytterligare effektdata finns tillgängliga från en randomiserad aktivt kontrollerad studie i fas III av trabektedin jämfört med dakarbazin (studie ET743-SAR-3007) hos patienter som behandlats för icke-resektabel eller metastaserande liposarkom eller leiomyosarkom som tidigare har behandlats med åtminstone en regim med antracyklin och ifosfamid eller en regim med antracyklin och en ytterligare regim med cytotoxisk kemoterapi. Patienter i trabektedinarmen behövde få dexametason 20 mg intravenös injektion före varje infusion med trabektedin. Totalt randomiserades 384 patienter till trabektedingruppen [1,5 mg/m² en gång var 3:e vecka (q3wk 24-h)] och 193 patienter till dakarbazingruppen (1 g/m² en gång var 3:e vecka). Patienternas medianålder var 56 år (intervall 19 till 81), 30 % var män, 77 % kaukasier, 12 % afroamerikaner och 4 % asiater. Patienter i trabektedin- och dakarbazinarmarna fick en median på 4 respektive 2 cykler. Det primära effektmåttet för studien var OS, vilket omfattade 381 dödsfall (66 % av alla randomiserade patienter): 258 (67,2 %) dödsfall i trabektedingruppen och 123 (63,7 %) dödsfall i dakarbazingruppen (HR 0,927 [95 % CI: 0,748–1,150; p = 0,4920]). Den slutliga analysen visade ingen betydande skillnad med en medianöverlevnadsuppföljning på 21,2 månader som resulterade i en median på 13,7 månader (95 % CI: 12,2–16,0) för trabektedinarmen och 13,1 månader [95 % CI: 9,1–16,2] för dakarbazinarmen. De huvudsakliga sekundära effektmåttens sammanfattas i nedanstående tabell:

Effektresultat från studie ET743-SAR-3007

Effektmått/studiepopulation	Trabektedin	Dakarbazin	Risk/oddsratio	p-värde
Primärt effektmått	n = 384	n = 193		
Total överlevnad, n (%)	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927 (0,748–1,150)	0,4920
Sekundära effektmått	n = 345	n = 173		
PFS (månader; 95 % CI)	4,2	1,5	0,55 (0,44–0,70)	< 0,0001
ORR, n (%); Oddsratio (95 % CI)	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72–3,2)	0,33
DOR (månader; 95 % CI)	6,5	4,2	0,47 (0,17–1,32)	0,14
CBR, n (%); Oddsratio (95 % CI)	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45–3,7)	< 0,0002

Ytterligare effektdata finns tillgängliga från randomiserad, öppen multicenterstudie i fas II [JapicCTI-121850] utfördes på japanska patienter med translokationsrelaterat sarkom (TRS), vanligast som myxoid rundcelligt liposarkom (n = 24), synovialt sarkom (n = 18), mesenkymalt kondrosarkom (n = 6) och extraskeletalt Ewings sarkom/perifer neuroektodermal tumör, alveolärt mjukdelssarkom, alveolärt rabdomyosarkom och klarcelligt sarkom (n = 5 var). Studien analyserade effekten och säkerheten för trabektedin jämfört med bästa understödjande behandling (BSC) som andra linjens eller senare behandling för patienter med framskriden TRS som var oemottaglig eller intolerant för standardcytostatikabehandling. Patienterna fick den rekommenderade trabektidindosen på 1,2 mg/m² för japanska patienter [1,2 mg/m² en gång var 3:e vecka (q3wk 24-h)]. Totalt var 76 japanska patienter registrerade i studien, bland vilka 73 patienter var inkluderade i den slutliga analysgruppen. Studiens primära effektmått var PFS, som visade en statistiskt signifikant förbättring till förmån för trabektedin över BSC [HR = 0,07; 95 % CI: 0,03–0,16; p < 0,0001], med en median-PFS i trabektingruppen på 5,6 månader [95 % CI: 4,1–7,5] och i BSC-gruppen på 0,9 månader [95 % CI: 0,7–1,0]. Det sekundära effektmåttet inkluderade objektiv svarsanalys med användning av RECIST- och Choi-kriterier. Med användning av RECIST-kriterierna var ORR bland patienterna som behandlades med trabektedin 3 (8,1 %; 95 % CI: 1,7–21,9 %) och 0 (0 %, 95 % CI: 0,0–9,7) bland patienterna som behandlades med bästa understödjande behandling, medan CBR var 24 (64,9 %, 95 % CI: 47,5–79,9 %) jämfört med 0 (0 %, 95 % CI: 0,0–9,7 %). Med användning av Choi-kriterierna var ORR bland de trabektidin-behandlade patienterna 4 (10,8 %; 95 % CI: 3,0–25,4 %) och 0 (0 %, 95 % CI: 0,0–9,7 % bland patienterna som behandlades med bästa understödjande behandling, medan CBR var 7 (18,9 %, 95 % CI: 8,0–35,2 %) jämfört med 0 (0 %, 95 % CI: 0,0–9,7 %).

Effekten av trabektedin/PLD-kombinationen vid återfall av äggstockscancer är baserad på ET743-OVA-301, en randomiserad fas 3-studie på 672 patienter som fått antingen trabektedin (1,1 mg/m²) och PLD (30 mg/m²) var tredje vecka eller PLD (50 mg/m²) var fjärde vecka. Den primära analysen av progressionsfri överlevnad (PFS) utfördes på 645 patienter med mätbar sjukdom och bedömdes vid oberoende röntgenundersökning. Behandling i kombinationsarmen resulterade i en 21-procentig reduktion av relativ risk för sjukdomsprogression jämfört med endast PLD (HR = 0,79, CI: 0,65–0,96, p = 0,0190). Sekundära analyser av PFS och responsgrad var också bättre i kombinationsarmen. I tabellen nedan sammanfattas de huvudsakliga effektanalyserna:

Effektanalyser från ET743-OVA-301

	Trabektedin+PLD	PLD	Risk-/oddsration	p-värde
Progressionsfri överlevnad				
Oberoende röntgenundersökning, mätbar sjukdom*	n = 328	n = 317		
Median PFS (95 % CI) (månader)	7,3 (5,9–7,9)	5,8 (5,5–7,1)	0,79 (0,65–0,96)	0,0190 ^a
12 månader PFS-grad (95 % CI) (%)	25,8 (19,7–32,3)	18,5 (12,9–24,9)		
Oberoende onkologundersökning, all randomiserade	n = 336	n = 335		
Median PFS (95 % CI) (månader)	7,4 (6,4–9,2)	5,6 (4,2–6,8)	0,72 (0,60–0,88)	0,0008 ^a
Total överlevnad (slutlig analys – n = 522 händelser)				
Alla randomiserade	n = 337	n = 335		
Median OS (95 % CI) (månader)	22,2 (19,3–25,0)	18,9 (17,1–21,5)	0,86 (0,72–1,02)	0,0835 ^a
Total överlevnad i platinakänslig population (slutlig analys n = 316 händelser)				
	n = 218	n = 212		
Median OS (95 % CI) (månader)	27,0 (24,1–31,4)	24,1 (20,9–25,9)	0,83 (0,67–1,04)	0,1056 ^a
Total responsgrad (ORR)				
Oberoende röntgenundersökning, alla randomiserade	n = 337	n = 335		
ORR (95 % CI) (%)	27,6 (22,9–32,7)	18,8 (14,8–23,4)	1,65 (1,14–2,37)	0,0080 ^b

* Primär effektanalys

^a Log rank-test

^b Fishers test

Baserat på oberoende onkologisk undersökning hade patienter med platinumfria intervall (PFI) <6 månader (35 % i trabektedin +PLD och 37 % i PLD-armen) liknande PFS i de två armarna med median-PFS på 3,7 månader (HR = 0,89, CI: 0,67–1,20). Hos patienter med PFI ≥6 månader (65 % i trabektedin +PLD och 63 % i PLD-armen) var median-PFS 9,7 månader i trabektedin +PLD-armen jämfört med 7,2 månader i PLD-monobehandlingsarmen (HR = 0,66, CI: 0,52–0,85).

I den slutliga analysen var effekten på total överlevnad i trabektedin +PLD-kombinationen jämfört med endast PLD mer uttalad för patienter med PFI ≥6 månader (platinakänslig population: 27,0 vs. 24,1 månader, HR = 0,83, CI: 0,67–1,04) än hos dem med PFI <6 månader (platinumresistent population: 14,2 vs. 12,4 månader, HR = 0,92, CI: 0,70–1,21).

Fördelen gällande OS med trabektedin +PLD berodde inte på effekten av efterföljande behandlingar, vilken var välbalanserad mellan de båda behandlingsarmarna.

I flervariabelanalys med PFI var behandlingen gällande total överlevnad signifikant mycket effektivare i trabektedin +PLD-kombinationen än med endast PLD (alla randomiserade: p = 0,0285, platinakänslig population: p = 0,0319).

Inga statistiskt signifikanta skillnader påvisades mellan behandlingsarmarna vid globala mätningar av livskvalitet.

Kombinationen trabektedin +PLD hos patienter med recidiverande ovarialcancer utvärderades i studie ET743-OVC-3006, en studie i fas 3 i vilken kvinnor med ovarialcancer efter en andra platinainnehållande regim som misslyckats, randomiserades till trabektedin (1,1 mg/m²) och PLD (30 mg/m²) var tredje vecka eller PLD (50 mg/m²) var fjärde vecka. Studiedeltagarna måste vara platinakänsliga (PFI ≥6 månader) efter sina första platinainnehållande regimer och ha ett fullständigt innebar att dessa patienter antingen kunde vara platinakänsliga (PFI ≥ 6 månader) eller platinaresistenta (PFI <6 månader) efter sina andra platinainnehållande regimer. En post hoc-analys fastställde att 42 % av de inskrivna försökspersonerna var platinaresistenta (PFI <6 månader) efter sina sista platinainnehållande regimer.

Det primära effektmåttet i studie ET743-OVC-3006 omfattade OS och sekundära effektmått PFS och ORR. Studien dimensionerades till att registrera cirka 670 patienter för att observera 514 dödsfall till att detektera ett HR på 0,78 för OS med 80 % styrka som gav en tvåsidig signifikansnivå på 0,05 fördelad över två planerade analyser på OS, vid interim (60 % eller 308/514 dödsfall) och slutlig analys (514 dödsfall). Två tidiga oplanerade futilitetsanalyser utfördes på begäran av IDMC (Independent Data Monitoring Committee). Efter den andra futilitetsanalysen som utfördes vid 45 % planerade händelser (232/514 dödsfall), rekommenderade IDMC att studien skulle avbrytas till följd av (1) primäranalysfutilitet på OS och (2) överdriven risk baserat på obalans för biverkningar och inte till fördel för trabektedin +PLD. Vid tidigt avslutande av studien avslutade 9 % (52/572 behandlade) av försökspersonerna behandlingen, 45 % (260/576 randomiserade) avslutade uppföljningen och 54 % (310/576 randomiserade) uteslöts från OS-bedömning, genom att förhindra tillförlitliga uppskattade PFS och OS-effektmått.

Det finns inga data som jämför trabektedin +PLD med en platinumbaserad regim på platinakänsliga patienter.

Pediatrisk population

Sammanlagt 50 pediatrika patienter med rabdomyosarkom, Ewings sarkom eller icke-rabdomyosarkom rekryterades till fas I-II-studien SAR-2005. Åtta patienter behandlades med en dos på 1,3 mg/m² och 42 med 1,5 mg/m². Trabektedin administrerades som en 24-timmars intravenös infusion var 21:a dag. Fyrtio patienter var fullt utvärderingsbara för svar. Ett centralt bekräftat partiellt svar (PR) observerades: total RR: 2,5 % (95 % CI [0,1 %–13,2 %]). PR motsvarade en patient med ett alveolärt rabdomyosarkom. Svarsdurationen var 6,5 månader. Inga svar observerades för Ewings sarkom och NRSTS, RR: 0 % (95 % CI [0 %–30,9%]). Tre patienter uppnådde stabilisering av sjukdomen (en med rabdomyosarkom efter 15 cykler, en med spolcellssarkom efter 2 cykler och en med Ewings sarkom efter 4 cykler).

Biverkningarna inkluderade reversibel förhöjning av leverenzymmer och hematologiska händelser, dessutom rapporterades även feber, infektion, dehydrering och trombos/emboli.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Systemisk exponering efter intravenös administrering av infusion med konstant infusionshastighet är dosproportionell vid doser upp till och med 1,8 mg/m². Trabektedins farmakokinetiska profil överensstämmer med en dispositionsmodell med flera kompartments.

Efter intravenös administrering uppvisar trabektedin en stor skenbar distributionsvolym, vilket förväntas vid hög vävnads- och plasmaproteinbindning (94–98 % trabektedin i plasma är proteinbundet). Distributionsvolymen vid steady state för trabektedin hos människa överskrider 5 000 l.

Metabolism

Cytokrom P450 3A4 är det huvudsakliga cytokrom P450 isozym, som ansvarar för oxidativ metabolism av trabektedin vid kliniskt relevanta koncentrationer. Andra P450-enzymerna kan medverka till metabolism. Trabektedin varken inducerar eller hämmar de viktigaste cytokrom P450-enzymerna.

Eliminering

Renal eliminering av oförändrat trabektedin hos människa är låg (mindre än 1 %). Den terminala halveringstiden är lång (populationsvärde för terminal elimineringsfas: 180 timmar). Efter en dos med radioaktivt märkt trabektedin administrerad till cancerpatienter, är genomsnittlig andel som återfinns i feces (SD) av total radioaktivitet 58 % (17 %) och genomsnittlig andel i urin (SD) 5,8 % (1,73 %). Baserat på populationsberäkning av plasmaclearance hos trabektedin (30,9 l/h) och förhållandet blod/plasma (0,89), är clearance hos trabektedin i helblod ca 35 l/h. Detta värde motsvarar ca halva blodflödet i human lever. Därför kan trabektedins extraktionsgrad bedömas som måttlig. Den populationsberäknade interpatient-variabiliteten för plasmaclearance hos trabektedin var 49 % och intrapatient-variabiliteten var 28 %.

En farmakokinetisk populationsstudie indikerade att plasmaclearance för trabektedin sänktes med 31 % när trabektedin administrerades i kombination med PLD. Farmakokinetiken i plasma för PLD påverkades inte av samtidig administrering av trabektedin.

Särskilda grupper

En farmakokinetisk populationsstudie indikerade att plasmaclearance för trabektedin inte påverkas av ålder (mellan 19–83 år), kön, total kroppsvikt (område: 36 till 148 kg) eller kroppsytan (område: 0,9 till 2,8 m²). En farmakokinetisk populationsanalys visade att plasmakoncentrationer av trabektedin som observerades hos den japanska populationen vid en dosnivå på 1,2 mg/m² motsvarande de som erhöles hos icke-japansk population i väst vid 1,5 mg/m².

Nedsatt njurfunktion

Det sågs ingen relevant påverkan på njurfunktionen, mätt som kreatininclearance, på trabektedins farmakokinetik inom det intervall av värden ($\geq 30,3$ ml/min) hos de patienter som deltog i de kliniska studierna. Det finns inga data för patienter med kreatininclearance på mindre än 30,3 ml/min. Den låga andel (<9 % för alla studerade patienter) av total radioaktivitet som återfanns i urinen efter en singeldos ¹⁴C-märkt trabektedin indikerar att nedsatt njurfunktion har liten påverkan på elimineringen av trabektedin eller dess metaboliter.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på trabektedins farmakokinetik bedömdes hos 15 cancerpatienter vid doser i intervallet 0,58 till 1,3 mg/m² som administrerades som infusion under 3 timmar. Den geometriska medeldosen av normaliserad trabektedinexponering (AUC) ökade med 97 % (90 % CI: 20 %, 222 %) hos 6 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (förhöjda bilirubinnivåer i serum från 1,5 till 3 x ULN och förhöjt aminotransferas (ASAT eller ALAT) < 8 x ULN) efter administrering av en enskild trabektedindos på 0,58 mg/m² (n = 3) eller 0,9 mg/m² (n = 3) jämfört med 9 patienter med normal leverfunktion efter administrering av en enskild trabektedindos på 1,3 mg/m² (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data indikerar att trabektedin har begränsad effekt på hjärtkärl-, andnings- och centrala nervsystemet vid exponering lägre än terapeutiskt kliniskt område avseende AUC.

Effekterna av trabektedin på hjärtkärl- och andningsfunktionen har undersökts *in vivo* (sövda Cynomolgus-apor). Ett 1-timmas infusionsschema valdes för att få maximala plasmanivåer (C_{max}-värden) som motsvarar de som ses vid klinisk användning. Uppnådda plasmanivåer för trabektedin var 10,6 ± 5,4 (C_{max}), högre än nivåerna hos patienter efter infusion med 1500 µg /m² i 24 h (C_{max} på 1,8 ±

1,1 ng/ml) och liknande de nivåer som uppnåddes efter administrering av samma dos med 3-timmars infusion ($C_{\max}$ på $10,8 \pm 3,7$ ng/ml).

Myelosuppression och hepatotoxicitet identifierades som primär toxicitet för trabektedin. Observerade effekter inkluderade hematopoetisk toxicitet (svår leukopeni, anemi och lymfocyt- och benmärgsförlust) samt ökningar vid leverfunktionstest, hepatocellulär degeneration, intestinal epitelnekros och svåra lokala reaktioner vid injektionsstället. Njurtoxikologiska fynd observerades vid toxicitetsstudier (inkluderande flera behandlingscykler) på apor. Dessa fynd var sekundära till svåra lokala reaktioner vid administreringsstället och det är därför osäkert om man kan tillskriva dessa till trabektedin. Försiktighet ska dock iaktas vid tolkning av dessa renala fynd. Det går inte att utesluta behandlingsrelaterad toxicitet.

Trabektedin är genotoxiskt både *in vitro* och *in vivo*. Långtidsstudier med avseende på karcinogenicitet har inte genomförts.

Fertilitetsstudier med trabektedin genomfördes inte men begränsade histopatologiska förändringar observerades i gonaderna vid toxicitetsstudier med upprepad dos. Med tanke på substansens natur (cytotoxisk och mutagen), är det troligt att den påverkar reproduktionsförmågan.

Överföring av trabektedin över placenta och fosterexponering för trabektedin observerades i en studie på dräktiga råttor som fick en intravenös engångsdos ^{14}C -trabektedin på 0,061 mg/kg. Den högsta radioaktivitetskoncentrationen i fostervävnad liknade den i maternell plasma eller blod.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Citronsyra monohydrat
Natriumcitrat

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas eller spädas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade flaskor:
3 år.

Efter rekonstitution

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats i 30 timmar upp till 25 °C eller upp till 21 dagar vid förvaring vid 2 °C–8 °C.

Från mikrobiologisk synpunkt ska den beredda lösningen spädas och användas omedelbart. Om den beredda lösningen inte spädas och används omedelbart, är förvaringstiden för lösningen, liksom förhållandena före användning, användarens ansvar och bör normalt sett inte överskrida 24 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida inte beredningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har demonstrerats i 30 timmar upp till 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstituering och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Trabectedin Stada 0,25 mg

Färglös injektionsflaska av typ I glas med en grå propp av butylgummi täckt med en ljusblå aluminium rivkapsyl innehållande 0,25 mg trabectedin.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

Trabectedin Stada 1 mg

Färglös injektionsflaska av typ I glas med en grå propp av butylgummi täckt med en röd aluminium rivkapsyl innehållande 1 mg trabectedin.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning för intravenös infusion

Trabectedin Stada måste rekonstitueras och spädas ytterligare före intravenös infusion. Använd lämplig aseptisk teknik för att förbereda infusionslösningen (se Instruktioner för rekonstituering och för spädning).

Vid kombinationsadministrering med PLD måste man spola den intravenösa kanalen noga med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion efter administrering av PLD och före administrering av Trabectedin Stada. Användning av annat spädningsmedel än 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion för denna kanalspolning kan orsaka utfällning av PLD (se även produktresumén för PLD för specifika hanteringsråd).

Anvisningar för rekonstitution

Trabectedin Stada 0,25 mg

Varje injektionsflaska innehållande 0,25 mg trabectedin rekonstitueras med 5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor. Den erhållna lösningen har en koncentration på 0,05 mg/ml och är endast avsedd för engångsbruk.

En spruta används för att injicera 5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan. Injektionsflaskan ska skakas tills läkemedlet är helt upplöst. Den rekonstituerade lösningen är en klar, färglös eller svagt gulaktig lösning, väsentligen fri från synliga partiklar.

Denna rekonstituerade lösning innehåller 0,05 mg/ml trabectedin. Den kräver ytterligare spädning och är endast avsedd för engångsbruk.

Trabectedin Stada 1 mg

Varje injektionsflaska innehållande 1 mg trabectedin rekonstitueras med 20 ml sterilt vatten för injektionsvätskor. Den erhållna lösningen har en koncentration på 0,05 mg/ml och är endast avsedd för engångsbruk.

En spruta används för att injicera 20 ml sterilt vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan. Injektionsflaskan ska skakas tills läkemedlet är helt upplöst. Den rekonstituerade lösningen är en klar, färglös eller svagt gulaktig lösning, väsentligen fri från synliga partiklar.

Denna rekonstituerade lösning innehåller 0,05 mg/ml trabectedin. Den kräver ytterligare spädning och är endast avsedd för engångsbruk.

Anvisningar för spädning

Den rekonstituerade lösningen måste spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för infusion eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för infusion. Önskad volym beräknas på följande sätt:

$$\text{Volym (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{individuellt dos (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = kroppsytta

Om administrering ska göras genom en central venkateter måste lämplig mängd rekonstituerad lösning dras upp ur injektionsflaskan och tillsätts i en infusionspåse med ≥ 50 ml spädningsvätska (natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för infusion eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för infusion), så att koncentrationen av trabectedin i infusionslösningen blir $\leq 0,030$ mg/ml.

Om central venkateter inte är möjlig och en perifer venkateter måste användas ska den rekonstituerade lösningen tillsättas i en infusionspåse innehållande $\geq 1\,000$ ml spädningsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för infusion eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för infusion).

Parenterala lösningar ska inspekteras visuellt för förekomst av partiklar före administrering. När infusionen är färdigställd ska den administreras omedelbart.

Anvisningar för hantering och destruktions

Trabectedin Stada är ett cytotoxiskt cancerläkemedel och måste, liksom andra potentiellt toxiska föreningar, hanteras med försiktighet. Procedurer för korrekt hantering och destruktions av cytotoxiska läkemedel måste följas. Personalen måste vara utbildad på korrekt teknik för att rekonstituera och späda läkemedlet och måste bära skyddskläder, inkluderande mask, skyddsglasögon och handskar, under rekonstitution och spädning. Gravid personal får inte hantera detta läkemedel.

Om lösningen av misstag kommer i kontakt med hud, ögon eller slemhinnor, måste dessa sköljas omedelbart med stora mängder vatten.

Inga inkompatibiliteter har iakttagits mellan trabectedin och flaskor av typ I-glas, polyvinylklorid- (PVC) och polyetenpåsar (PE) och -slangar, behållare av polyisopren eller implanterbara kärlaccesssystem av titan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska läkemedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,25 mg: 63265

1 mg: 63266

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-11-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-13