

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trabectedin STADA 0,25 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
Trabectedin STADA 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Trabectedin Stada 0,25 mg

Yksi injektiopullollinen kuiva-ainetta sisältää 0,25 mg trabektediinia.
Yksi ml käyttökuntoon saatettua liosta sisältää 0,05 mg trabektediinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullollinen kuiva-ainetta sisältää 4 mg natriumia.

Trabectedin Stada 1 mg

Yksi injektiopullollinen kuiva-ainetta sisältää 1 mg trabektediinia.
Yksi ml käyttökuntoon saatettua liosta sisältää 0,05 mg trabektediinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullollinen kuiva-ainetta sisältää 16 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva-aine.
pH käyttökuntoon saattamisen jälkeen: 3,8–4,4

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Trabectedin Stada on tarkoitettu edenneen pehmytkudossarkooman hoitoon aikuisilla potilailla, joiden antrasykliini- ja ifosfamidihoidot ovat epäonnistuneet tai joille nämä lääkkeet eivät sovi. Tehoa koskevat tiedot perustuvat lähinnä liposarkooma- ja leiomyosarkoomapotilaisiin.

Trabectedin Stada on tarkoitettu uusiutuneen platinalle herkän munasarjasyövän hoitoon yhdessä pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin (PLD) kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Trabectedin Stada tulee antaa syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa. Sitä saavat antaa vain syöpätautien erikoislääkärit tai muu nimenomaan sytotoksisten aineiden antoon perehtynyt terveydenhuollon ammattihenkilöstö.

Annostus

Pehmytkudossarkooman hoidossa suositusannos on 1,5 mg/m² kehon pinta-alan mukaan laskettuna. Lääke annetaan 24 tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon, ja hoitajaksojen välillä pidetään 3 viikon tauko.

Munasarjasyövän hoidossa trabektediinia annetaan kolmen viikon välein 3 tuntia kestäväenä infuusiona annoksella 1,1 mg/m², välittömästi 30 mg/m² PLD-annoksen jälkeen. PLD-hoitoon liittyvien infuusioreaktioiden riskin minimoimiseksi ensimmäinen annos annetaan enintään nopeudella 1 mg/min. Jos infuusioreaktioita ei havaita, myöhemmät PLD-infusioidet voidaan antaa 1 tunnin kuluessa (tarkemmat annosteluohjeet, ks. PLD-valmisteen valmisteyhteenveto [SmPC]).

Kaikille potilaille on annettava kortikosteroideja, esim. 20 mg deksametasonia, laskimoon 30 minuuttia ennen PLD-hoitoa (yhdistelmähoito) tai trabektediinin antoa (monoterapia). Tämä esilääkitys ei ainoastaan ehkäise pahoinvointia, vaan sillä on nähtävästi myös maksaa suojaavaa vaikutusta. Muita pahoinvointilääkkeitä voidaan antaa tarpeen mukaan.

Trabectedin Stada -hoito on sallittua vain, jos potilas täyttää seuraavat kriteerit:

- Absoluuttinen neutrofiliarvo (ANC) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- Trombosyyttiarvo $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Bilirubiinipitoisuus \leq normaaliarvojen yläraja (ULN)
- Alkalinen fosfataasi $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (jos arvojen suurentuminen voi olla luustoperäistä, harkitaan maksan isoentsyymi 5-nukleotidaasin tai gammaglutamyli-transseptidaasin (GGT) tutkimista)
- Albumiini $\geq 25 \text{ g/l}$
- Alaniiniaminotransferaasi (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monoterapia), seerumin kreatiiniini $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$) tai kreatiniinipuhdistuma $\geq 60 \text{ ml/min}$ (yhdistelmähoito)
- Kreatiinifosfokinaasi (CK) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Hemoglobiini $\geq 9 \text{ g/dl}$

Potilaan on täytettävä samat kriteerit myös ennen jokaista uutta hoitajaksoa. Muussa tapauksessa hoitoa tulee siirtää enintään 3 viikon ajan, kunnes kriteerit täyttyvät.

Lisäksi tiettyjä veriarvoja (bilirubiini, alkalinen fosfataasi, aminotransferaasiarvot ja kreatiinifosfokinaasi) on seurattava viikoittain ensimmäisten kahden hoitajakson ajan ja tämän jälkeen vähintään kertaalleen aina hoitajaksojen välillä.

Kaikkien hoitajaksojen aikana käytetään samaa annosta, ellei potilaalla havaita asteen 3–4 toksisuutta ja jos hoidon uusimiskriteerit täyttyvät.

Annosmuutokset hoidon aikana

Potilaiden on täytettävä edellä kuvatut lähtötilannetta koskevat kriteerit ennen kutakin uutta hoitajaksoa. Jos mitään seuraavista ilmenee missään vaiheessa hoitajaksojen välillä, myöhempien hoitajaksojen annosta on pienennettävä yhden annostason verran taulukon 1 mukaisesti:

- Neutropenia $< 500/\text{mm}^3$, joka kestää yli 5 vuorokautta tai johon liittyy kuumetta tai jokin infektio
- Trombosytopenia $< 25\,000/\text{mm}^3$
- Bilirubiiniarvot suurenevat normaaliarvojen ylärajaa suuremmiksi ja/tai alkalisen fosfataasin arvo tasolle $> 2,5 \times \text{ULN}$
- Aminotransferaasiarvot (ASAT tai ALAT) suurenevat tasolle $> 2,5 \times \text{ULN}$ (monoterapia) tai $> 5 \times \text{ULN}$ (yhdistelmähoito) eivätkä normalisoidu päivään 21 mennessä
- Potilaalle kehittyä jokin muu asteen 3 tai 4 haittavaikutus (esim. pahoinvointi, oksentelu, väsymys)

Jos annosta on kertaalleen pienennetty toksisuuden takia, annoksen suurentaminen myöhempien hoitajaksojen yhteydessä ei ole suositeltavaa. Jos tällaista toksisuutta ilmenee uudelleen myöhempien hoitajaksojen aikana, mutta potilas hyötyy kliinisesti hoidosta, annosta voidaan pienentää edelleen (ks.

alla). Hematologisen toksisuuden hoitamiseksi voidaan antaa verisolujen kasvutekijöitä paikallisten vakiokäytäntöjen mukaisesti.

Taulukko 1: Trabe ktediin in ja PLD:n annos muutostaulukko (kun trabe ktediinia käytetään monoterapiana pe hmytkudossarkooman hoitoon tai yhdessä PLD:n kanssa munasarjasyövän hoitoon)

	Pehmytkudos- sarkooma	Munasarjasyöpä	
		Trabectedin Stada	PLD
Aloitusannos	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Ensimmäinen annosmuutos	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Toinen annosmuutos	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20mg/m ²

Tarkemmat tiedot PLD-annoksen muuttamisesta, ks. PLD-valmisteen valmisteyhteenveto.

Jos annosta on tarpeen pienentää edelleen, on harkittava hoidon lopettamista.

Hoidon kesto

Kliinisissä tutkimuksissa annettavien hoitajaksojen määrää ei rajoitettu etukäteen. Hoitoa jatkettiin niin pitkään kuin siitä oli kliinistä hyötyä. Trabektediinia annettiin vähintään 6 hoitajakson ajan 29,5 %:lle monoterapiaa saaneista potilaista ja 52 %:lle yhdistelmähoitoa saaneista. Kaikkia potilaita hoidettiin tässä ehdotetun annoksen ja aikataulun mukaisesti. Monoterapiaa käytettiin enimmillään 38 hoitajakson ajan ja yhdistelmähoitoa enimmillään 21 hoitajakson ajan. Potilailla, jotka ovat saaneet useita hoitajaksoja, ei ole havaittu kumuloituvaa toksisuutta.

Pediatriset potilaat

Trabectedin Stada -valmistetta ei pidä käyttää lapsuusiän sarkoomia sairastavien alle 18 vuoden ikäisten lasten hoitoon sen tehoon liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohdasta 5.1 lapsille tehdyn sarkoomatutkimuksen tulokset).

Iäkkäät potilaat

Erityisesti iäkkäitä potilaita koskevia tutkimuksia ei ole tehty. Yhteensä 20 % kliinisten monoterapiatutkimusten integroituun turvallisuusanalyysiin otetusta 1 164 potilaasta oli yli 65-vuotiaita. Munasarjasyövän tutkimuksissa 333 potilasta sai trabektediinia yhdessä PLD:n kanssa. Heistä 24 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 6 % yli 75-vuotiaita. Tässä potilasryhmässä ei havaittu mitään merkittäviä eroja lääkkeen turvallisuuden suhteen. Ikä ei nähtävästi vaikuta trabektediin in puhdistumaan plasmasta eikä sen jakautumistilavuuteen. Tästä syystä annoksen rutiininomaista muuttamista vain iän perusteella ei suositella.

Maksan vajaatoiminta

Erityinen varovaisuus on suotavaa, ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, sillä systeeminen trabektediinaltistus on tavallista suurempi ja myös maksatoksisuuden riski voi suurentua. Jos potilaan seerumin bilirubiiniarvot ovat koholla lähtötilanteessa, hänelle ei saa antaa Trabectedin Stada -hoitoa. Maksan toimintakokeiden tuloksia on seurattava Trabectedin Stada -hoidon aikana, koska annoksen muuttaminen voi olla aiheellista (ks. taulukko 1 ja kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Valmisteella ei ole tehty tutkimuksia, joihin olisi otettu munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min monoterapiaa käyttävillä tai < 60 ml/min yhdistelmähoitoa saavilla). Näin ollen Trabectedin Stada -hoitoa ei saa käyttää tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.4). Trabectediinin farmakokineettisten ominaisuuksien vuoksi (ks. kohta 5.2) annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Antotapa

Laskimoon antaminen keskuslaskimoyhteyden kautta on hyvin suositeltavaa (ks. kohdat 4.4 ja 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys trabektediinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Samanaikainen vakava tai hallitsematon infektio
- Imetys (ks. kohta 4.6)
- Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.4)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan vajaatoiminta

Potilaiden maksatoiminnan on täytettävä tietyt kriteerit ennen Trabectedin Stada -hoidon aloittamista. Maksan vajaatoiminta suurentaa systeemisen trabektediinialtistuksen keskimäärin noin kaksinkertaiseksi (ks. kohta 5.2), ja toksisuuksien riski saattaa näin ollen suurentua. Jos potilaalla on kliinisesti huomattava maksasairaus, esim. aktiivinen krooninen hepatiitti, hänen tilaansa on seurattava tarkoin ja annosta on muutettava tarvittaessa. Jos potilaan seerumin bilirubiiniarvot ovat koholla, hänelle ei saa antaa trabektediinihoitoa (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Kreatiniinipuhdistumaa on seurattava ennen hoitoa ja sen jälkeen. Trabectedin Stada -hoitoa ei tule käyttää, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (monoterapia) tai < 60 ml/min (yhdistelmähoito) (ks. kohta 4.2).

Neutropenia ja trombosytopenia

Trabektediinihoidon yhteydessä on ilmoitettu hyvin yleisesti asteen 3 ja 4 neutropeniaa ja trombosytopeniaa. Potilaalta on otettava täydellinen verenkuva (johon sisältyy valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyyttiarvon mittaaminen) lähtötilanteessa, kerran viikossa ensimmäisten kahden hoitajakson aikana ja sen jälkeen kertaalleen aina hoitajaksojen välillä (ks. kohta 4.2). Jos potilaalle nousee kuume, hänen on hakeuduttava ripeästi lääkärin hoitoon. Tässä tapauksessa aktiivinen tukihoido on aloitettava välittömästi.

Trabectedin Stada -hoitoa ei pidä antaa, jos potilaan lähtötilanteen neutrofiliarvo on alle 1 500/mm³ tai trombosyyttiarvo alle 100 000/mm³. Annoksen pienentäminen (ks. kohta 4.2) on suositeltavaa, jos potilaalle kehittyy vaikea neutropenia (ANC-arvo < 500/mm³), joka kestää yli 5 vuorokautta tai johon liittyy kuumetta tai infektiota.

Pahoinvointi ja oksentelu

Kaikille potilaille on annettava pahoinvointia estävä kortikosteroidiesilääkitys, esim. deksametasoniesilääkitys (ks. kohta 4.2).

Rabdomyolyyysi ja CK-arvojen vaikea kohoaminen (> 5 x ULN)

Trabektediinia ei tule käyttää, jos potilaan CK-arvot ovat $> 2,5 \times \text{ULN}$ (ks. kohta 4.2). Rabdomyolyyysiä on ilmoitettu melko harvoin, ja sen yhteydessä on yleensä esiintynyt luuydintoksisuutta, vaikeita maksa-arvojen poikkeavuuksia ja/tai munuaisten vajaatoimintaa tai monielinvauriota. Tästä syystä CK-arvoja tulee seurata tarkoin, jos potilaalla saattaa olla tämäntyyppistä toksisuutta tai lihasheikkoutta tai lihaskipua. Jos potilaalle kehittyy rabdomyolyyysi, on ryhdyttävä ripeästi kussakin tapauksessa aiheellisiin tukitoimiin (esim. parenteraalinen nesteytys, virtsan alkalisointi ja dialyysi). Trabectedin Stada -hoito tulee keskeyttää, kunnes potilas on toipunut täysin.

Varovaisuutta on noudatettava, jos trabektediinia käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin liittyy rabdomyolyyysiä (esim. statiinit), sillä rabdomyolyyysin riski voi olla tavallista suurempi.

Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet

Useimmilla potilailla on ilmoitettu ASAT- ja ALAT-arvojen korjautuvaa akuuttia kohoamista. Trabectedin Stada -hoitoa ei saa käyttää, jos potilaan bilirubiiniarvot ovat koholla. Jos potilaan ASAT-, ALAT- ja alkalisen fosfataasin arvot ovat koholla hoitajaksojen välillä, annoksen muuttaminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Pistoskohdan reaktiot

Valmisteen antaminen keskuslaskimoyhteyden kautta on hyvin suositeltavaa (ks. kohta 4.2). Potilaalle saattaa kehittyä mahdollisesti vaikeakin pistoskohdan reaktio, jos trabektediini annetaan perifeerisen laskimoyhteyden kautta.

Trabektediinin ekstravasaatio voi aiheuttaa kirurgista puhdistusta (débridement) vaativaa kudосnekroosia. Trabektediinin ekstravasaation hoitoon ei ole spesifistä vastalääkettä. Ekstravasaatio tulee hoitaa paikallisten vakiokäytäntöjen mukaisesti.

Allergiset reaktiot

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu yliherkkyysoireita potilailla, jotka saivat trabektediinia joko monoterapiana tai PLD:n kanssa yhdistelmähoitona (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Ne ovat hyvin harvoissa tapauksissa johtaneet kuolemaan.

Sydämen vajaatoiminta

Potilaita on seurattava sydämeen liittyvien haittatapahtumien tai sydänlihaksen toimintahäiriöiden varalta.

Perusteellinen sydäntutkimus, muun muassa vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) määrittäminen kaikukuvauksella tai sydämen pumpputoiminnan gammakuvausella (MUGA), on suoritettava ennen trabektediinihoidon aloittamista ja 2–3 kuukauden välein, kunnes trabektediinin käyttö keskeytetään.

Potilailla, joiden LVEF on normaalin alarajan alapuolella ($\text{LVEF} < \text{LLN}$), jotka ovat saaneet aiemman kumulatiivisen $> 300 \text{ mg/m}^2$:n antrasykliiniannoksen, joiden ikä on > 65 vuotta tai joiden terveydelliseen taustaan sisältyy sydän- ja verisuonisairauksia (ja etenkin sydänlääkitystä saavilla potilailla), saattaa olla suurentunut sydämen vajaatoiminnan riski, mikäli he saavat trabektediinia monoterapiana tai yhdessä doksorubisiinin kanssa.

Potilailla, joilla on sydämeen liittyviä luokan 3 tai 4 kardiomyopatiaan viittaavia haittatapahtumia tai potilailla, joiden LVEF laskee LLN:n alapuolelle (arvioituna joko LVEF:n absoluuttisena laskuna, joka on $> 15\%$, tai tasana $< \text{LLN}$, jossa absoluuttinen lasku on $> 5\%$), trabektediinin käyttö on keskeytettävä.

Hiussuonivuoto-oireyhtymä

Trabektediinin käytön yhteydessä havaituista hiussuonivuoto-oireyhtymätapauksista (kuolemaan johtavat tapaukset mukaan lukien) on tehty ilmoituksia. Jos käyttäjälle kehittyy oireyhtymän mahdollisia oireita, kuten selittämätön turvotus, johon saattaa liittyä myös verenpaineen aleneminen, hoitavan lääkärin on mitattava seerumin albumiinipitoisuus uudelleen. Nopea seerumin albumiinitason lasku saattaa olla merkki hiussuonivuoto-oireyhtymästä. Jos hiussuonivuoto-oireyhtymän diagnoosi varmistuu muiden syiden pois sulkemisen jälkeen, hoitavan lääkärin on lopetettava trabektediinihoito ja aloitettava hiussuonivuoto-oireyhtymän hoito laitoksen ohjeistuksen mukaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Muuta

Trabectedin Stada -valmisteen käyttöä samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-estäjien kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5). Jos tämä ei ole mahdollista, potilasta tulee seurata tarkoin myrkytysoireiden varalta ja trabektediiniannoksen pienentämistä tulee harkita.

Varovaisuutta on noudatettava, jos trabektediiniä käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin liittyy maksatoksisuutta, sillä maksatoksisuuden riski voi olla tavallista suurempi.

Trabektediinin ja fenytoiinin samanaikainen käyttö voi heikentää fenytoiinin imeytymistä ja johtaa kouristusten pahenemiseen. Trabektediinin käyttöä samanaikaisesti fenytoiinin tai elävien, heikennettyjen rokotteen kanssa ei suositella, ja sen käyttö samanaikaisesti keltakuumerokotteen kanssa on nimenomaisesti vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Trabektediinin ja alkoholin samanaikaista käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan sen jälkeen sekä ilmoitettava välittömästi hoitavalle lääkärille mahdollisesta raskaudesta (ks. kohta 5.3). Hedelmällisessä iässä olevien miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 5 kuukauden ajan sen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio-pullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”

Tarkemmat tiedot varoituksista ja varotoimista, ks. myös PLD-valmisteen valmisteyhteenveto.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden aineiden vaikutukset trabektediiniin

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Trabektediini metaboloituu lähinnä CYP3A4:n välityksellä, joten trabektediiniipitoisuudet plasmassa todennäköisesti suurenevät potilailla, joille annetaan samanaikaisesti tämän isoentsyymin toimintaa voimakkaasti estäviä lääkkeitä. Samoin trabektediinin samanaikainen anto voimakkaiden CYP3A4-indusorien kanssa saattaa suurentaa trabektediinin metabolista puhdistumaa. Kahdessa vaiheen 1 *in vivo* -yhteisvaikutustutkimuksessa on vahvistettu trabektediini-altistuksen suureneminen ketokonatsolin samanaikaisen annon aikana ja trabektediini-altistuksen pieneminen rifampisiin samanaikaisen annon aikana.

Kun ketokonatsolia annettiin samanaikaisesti trabektediinin kanssa, trabektediinin plasma-altistus suureni noin 21 % (C_{max}) ja 66 % (AUC), mutta uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ei havaittu. Toksisuutta on seurattava huolellisesti, jos potilas saa trabektediiniä yhdessä voimakkaiden CYP3A4-indusorien (esim. suun kautta annettavan ketokonatsolin, flukonatsolin, ritonaviirin, klaritromysiinin tai aprepitantin) kanssa, ja tällaisia yhdistelmähoitoja on vältettävä, jos se on

mahdollista. Jos tällaiset yhdistelmähoidot ovat välttämättömiä, toksisuustapauksissa annosta on muutettava vastaavasti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kun rifampisiinia annettiin samanaikaisesti trabektediinin kanssa, trabektediinin plasma-altistus pieneni noin 22 % (C_{max}) ja 31 % (AUC). Tästä syystä trabektediinin samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4-indusorien (esim. rifampisiin, fenobarbitaalin, mäkikuisman) kanssa on vältettävä, jos se on mahdollista (ks. kohta 4.4).

Alkoholinkäyttöä on vältettävä trabektediinihoidon aikana lääkevalmisteen maksatoksisuuden vuoksi (ks. kohta 4.4).

Prekliiniset tiedot ovat osoittaneet, että trabektediini on P-gp:n substraatti. P-gp:n estäjien kuten siklosporiinin tai verapamiilin samanaikainen anto voi vaikuttaa trabektediinin jakautumiseen elimistössä ja/tai sen eliminaatioon. Tämän yhteisvaikutuksen merkitystä esimerkiksi keskushermostotoksisuuden (CNS) suhteen ei ole selvitetty täysin. Tällaisessa tilanteessa on noudatettava varovaisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaudenaikaisesta altistuksesta ei ole riittävästi kliinistä tietoa. Trabektediinin tiedetyn vaikutusmekanismin vuoksi lääke voi kuitenkin aiheuttaa vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Trabektediini läpäisi istukan, kun sitä annettiin tiineille rotille. Trabektediinia ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hänelle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä (ks. kohta 5.3) ja tilannetta on seurattava huolellisesti. Jos trabektediinia käytetään loppuraskauden aikana, vastasyntynyttä tulee seurata tarkoin mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan sen jälkeen sekä ilmoitettava välittömästi hoitavalle lääkärille mahdollisesta raskaudesta (ks. kohta 5.3).

Jos raskaus alkaa hoidon aikana, on perinnöllisyysneuvontaa harkittava.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö trabektediini ihmisen rintamaitoon. Trabektediinin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Imetys on vasta-aiheista hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan sen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Hedelmällisessä iässä olevien miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 5 kuukauden ajan sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Trabektediinilla voi olla genotoksinen vaikutus. On syytä antaa munasolujen tai siittiöiden varastointia koskevaa neuvontaa ennen hoitoa, sillä Trabectedin Stada -hoito saattaa aiheuttaa korjautumatonta hedelmättömyyttä.

Perinnöllisyysneuvontaa suositellaan potilaille, jotka toivovat lapsia hoidon jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Trabektediinihoitoa saavilla potilailla on kuitenkin ilmoitettu väsymystä ja/tai voimattomuutta. Jos potilaalla ilmenee tällaisia oireita hoidon aikana, hän ei saa ajaa eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Eriasteisia haittavaikutuksia esiintyy todennäköisesti useimmilla Trabectedin Stada -hoitoa saavista (91 %:lla monoterapiaryhmässä ja 99,4 %:lla yhdistelmähoitoryhmässä). Vakavia haittavaikutuksia, joiden vaikeusaste on 3 tai 4, esiintyy todennäköisesti alle kolmanneksella potilaista (10 %:lla monoterapiaryhmässä ja 25 %:lla yhdistelmähoitoryhmässä). Yleisimpiä haittavaikutuksia (kaikki vaikeusasteet) olivat neutropenia, pahoinvointi, oksentelu, ASAT-/ALAT-arvojen suureneminen, anemia, väsymys, trombosytopenia, ruokahaluttomuus ja ripuli.

1,9 %:lla monoterapiaryhmän potilaista ja 0,6 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista esiintyi kuolemaan johtaneita reaktioita. Kyseessä oli usein monien eri tapahtumien yhdistelmä, johon kuului esimerkiksi pansytopeniaa, kuumeista neutropeniaa (johon liittyi joissakin tapauksissa sepsistä), maksa-affisiota, munuaisten vajaatoimintaa tai monielinvauriota ja rbdomyolyysejä.

Yhteenveto haittavaikutuksista taulukkomuodossa

Trabektediinin seuraavat turvallisuustiedot perustuvat kliinisissä tutkimuksissa raportoituihin haittavaikutuksiin, myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin sekä spontaanisti annettuihin ilmoituksiin.

Seuraavassa taulukossa esitetään pehmytkudossarkoomaa ja munasarjasyöpää sairastaneilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset, kun potilaat saivat trabektediinia kussakin käyttöaiheessa suositellun hoito-ohjelman mukaisesti. Esiintymistiheydet on laskettu sekä haittavaikutusten että laboratorioarvojen mukaan.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyydet luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot	Neutropeeninen infektio	Sepsis	Septinen sokki	
Veri ja imukudos	Neutropenia Trombosytopenia Anemia Leukopenia	Kuumeinen neutropenia		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikkeneminen	Nestehukka Hypokalemia		
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus		
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Makuais tin muutokset Perifeerinen sensorinen neuropatia Pyörtyily*		
Sydän		Sydämentykytys* Vasemman kammion vajaatoiminta*		
Verisuonisto		Hypotensio Punastelu	Hiusuonivuoto- oireyhtymä	

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus Yskä	Keuhkoembolia*	Keuhkoedeema	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu Ummetus Ripuli Suutulehdus	Dyspepsia		
Maksa ja sappi	Kohonneet ALAT-arvot Kohonneet ASAT-arvot Kohonneet veren AFOS- arvot Kohonneet veren bilirubiiniarvot	Kohonneet GGT- arvot		Maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos	Palmoplantaarinen erytrodysessestia*	Ihottuma Hiustenlähtö Ihon hyperpigmentaatio*		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu Kohonneet veren kreatiniinifosfokinaasiarvot	Nivelkipu Lihaskipu	Rabdomyolyysi	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys Kuume Turvotus Limakalvotulehdus*	Pistoskohdan reaktiot	Ekstravasaatio Pehmytkudosnekroosi	
Tutkimukset	Kohonneet veren kreatiniiniarvot Laskeneet veren albumiiniarvot	Painonlasku		

* Haittavaikutus on havaittu vain munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, sisältäen tiedot tutkimuksesta ET743-OVA-301, satunnaistetusta vaiheen 3 tutkimuksesta 672 potilaalla, jotka saivat joko trabektediinia (1,1 mg/m²) ja PLD:tä (30 mg/m²) 3 viikon välein tai PLD:tä (50 mg/m²) 4 viikon välein, sekä tutkimuksesta ET743-OVC-3006, johon osallistui 576 potilasta, jotka saivat joko PLD:tä (30 mg/m²) ja sen jälkeen trabektediinia (1,1 mg/m²) 3 viikon välein tai pelkkää PLD:tä (50 mg/m²) 4 viikon välein.

ET743-OVA-301-tutkimuksen trabektediini+PLD -hoitoryhmässä muilla kuin valkoihoisilla potilailla (lähinnä aasialaisilla) esiintyi valkoihoisia potilaita enemmän asteen 3 ja 4 haittavaikutuksia (96 % vs. 87 %) ja vakavia haittavaikutuksia (kaikki asteet: 44 % vs. 23 %). Eroja havaittiin erityisesti neutropenian (93 % vs. 66 %), anemian (37 % vs. 14 %) ja trombositopenian (41 % vs. 19 %) kohdalla. Hematologiseen toksisuuteen liittyvien kliinisten komplikaatioiden kuten vaikeiden infektioiden ja verenvuodon ilmaantuvuudessa ei kuitenkaan ollut eroja alaryhmien välillä. Myöskään kuolemaan tai hoidon lopettamiseen johtaneiden haittavaikutusten ilmaantuvuudessa ei ollut eroja.

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Yleisimmät haittavaikutukset

Veri ja imukudos

Neutropenia:

Yleisin hematologinen haittavaikutus on neutropenia. Se noudatti ennustettavaa kaavaa eli alkoi ja korjautui nopeasti, ja siihen liittyi vain harvoin kuumetta tai infektiota. Neutrofiiliarvojen nadiirin saavuttamiseen kulunut mediaaniaika oli 15 vuorokautta, ja arvot korjautuivat viikossa.

Monoterapiahoitoa saaneiden potilaiden tietojen analysointi kutakin hoitajaksoa kohti osoitti, että asteen 3 neutropeniaa esiintyi noin 19 %:ssa hoitajaksoista ja asteen 4 neutropeniaa noin 8 %:ssa. Tässä populaatiossa kuumeista neutropeniaa esiintyi 2 %:lla potilaista ja < 1 %:ssa hoitajaksoista.

Trombosytopenia:

Trombosytopeniaan liittyviä vuototapahtumia esiintyi < 1 %:lla monoterapiaa saaneista potilaista. Tämän potilaspopulaation tietojen analysointi kutakin hoitajaksoa kohti osoitti, että asteen 3 trombosytopeniaa esiintyi noin 3 %:ssa hoitajaksoista ja asteen 4 trombosytopeniaa alle 1 %:ssa.

Anemia:

Anemiaa esiintyi 93 %:lla monoterapiaa saaneista potilaista ja 94 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista. Lähtötilanteessa anemiaa oli esiintynyt 46 %:lla monoterapiaryhmän potilaista ja 35 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista. Monoterapiaa saaneiden potilaiden tietojen analysointi kutakin hoitajaksoa kohti osoitti, että asteen 3 anemiaa esiintyi noin 3 %:ssa hoitajaksoista ja asteen 4 anemiaa noin 1 %:ssa.

Maksa ja sappi

ASAT-/ALAT-arvojen suureneminen:

Korkeimpien ASAT- ja ALAT-arvojen saavuttamiseen kulunut mediaaniaika oli 5 vuorokautta. Useimmiten arvojen nousu lievittyi asteen 1 tasoiseksi tai korjautui kokonaan päivään 14–15 mennessä (ks. kohta 4.4). Monoterapiaa saaneiden potilaiden tietojen analysointi kutakin hoitajaksoa kohden osoitti, että ASAT-arvojen nousua (aste 3) esiintyi 12 %:ssa hoitajaksoista ja ALAT-arvojen nousua (aste 3) 20 %:ssa. ASAT-arvojen nousua (aste 4) esiintyi 1 %:ssa hoitajaksoista ja ALAT-arvojen nousua (aste 4) 2 %:ssa. Kohonneet transaminaasiarvot korjautuivat useimmiten tasolle 1 tai hoitoa edeltäneelle tasolle 15 vuorokauden kuluessa. Arvojen korjautumiseen kului yli 25 vuorokautta vain alle 2 %:ssa hoitajaksoista. ALAT- ja ASAT-arvojen nousu ei ollut kumulatiivista, ja sillä oli taipumusta muuttua ajan mittaan vaikeusasteeltaan lievemmäksi.

Hyperbilirubinemia:

Bilirubiinipitoisuudet olivat suurimmillaan noin viikon kuluttua kohoamisprosessin alusta ja korjautuivat noin kahden viikon kuluttua kohoamisprosessin alusta.

Vaikeaa toksisuutta ennustavia (Hyn lain mukaisia) maksan toimintakokeiden muutoksia ja vaikeiden maksavaurioiden kliinisiä oireita esiintyi melko harvoin, ja yksittäisten merkkien ja oireiden kuten ikteruksen, hepatomegalian tai maksakivun ilmaantuvuus oli alle 1 %. Maksavaurion yhteydessä esiintyi kuolemantapauksia alle 1 %:lla potilaista.

Muut haittavaikutukset

Maksan vajaatoiminta: Harvoissa tapauksissa on ilmoitettu maksan vajaatoiminnasta (joka joissakin tapauksissa johti kuolemaan) vakavaa perussairautta sairastavilla potilailla, jotka saivat trabektediinia. Ilmoituksia on sekä kliinisistä tutkimuksista että valmisteen markkinoille tulon jälkeiseltä ajalta. Joitakin mahdollisia, mainituissa tapauksissa havaittuja riskitekijöitä, jotka ovat saattaneet lisätä trabektediinin toksisuutta, ovat annosteluohjeiden noudattamisen laiminlyöminen, mahdollinen yhteisvaikutus CYP3A4:n kanssa useiden kilpailevien CYP3A4-substraattien tai CYP3A4-estäjien takia tai deksametasoniesilääkityksen puuttuminen.

Hiussuonivuoto-oireyhtymä: Hiussuonivuoto-oireyhtymätapauksista (kuolemaan johtavat tapaukset mukaan lukien) on tehty ilmoituksia trabektediinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Trabektediiniyliannostuksen vaikutuksista on rajallisesti tietoa. Tärkeimmät odotettavissa olevat toksisuudet ovat ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus, luuydinsuppressio ja maksatoksisuus. Trabektediinille ei tällä hetkellä ole saatavilla spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa potilasta tulee seurata tarkoin, ja oireenmukaisiin tukitoimiin tulee ryhtyä tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, ATC-koodi: L01CX01.

Vaikutusmekanismi

Trabektediini sitoutuu deoksiribonukleinihapon (DNA) matalaan uurteeseen ja saa kaksoiskiirteen taipumaan syvän uurteen suuntaan. Lääkkeen sitoutuminen DNA:han käynnistää tapahtumasarjan, joka vaikuttaa useisiin eri transkriptiotekijöihin, DNA:han sitoutuviin proteiineihin ja DNA:n korjausmekanismeihin. Tämä johtaa solusyklin häiriintymiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Trabektediinilla on osoitettu olevan antiproliferatiivista vaikutusta *in vitro* ja *in vivo* useisiin eri ihmisen kasvainsolulinjoihin ja kokeellisiin kasvaimiin kuten sarkoomaan, rintasyöpään, eipienisoluisen keuhkosityöpään, munasarjasyöpään ja melanoomaan.

Sydänfilmitutkimukset (EKG)

Lumekontrolloidussa QT-/QTc-tutkimuksessa trabektediini ei pidentänyt QTc-väliä potilailla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä pahanlaatuisia kasvaimia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Trabektediinin teho- ja turvallisuustiedot pehmytkudossarkooman hoidossa perustuvat satunnaistettuun tutkimukseen, johon otetuilla potilailla oli paikallisesti levinnyt tai etäpesäkkeinen liposarkooma tai leiomyosarkooma ja joiden tauti oli edennyt tai relapsoinut vähintään antrasykliinejä ja ifosfamidia sisältäneen hoidon jälkeen. Tässä tutkimuksessa trabektediinia annettiin joko 1,5 mg/m² annoksena 24 tuntia kestävästä laskimoinfuusiona 3 viikon välein tai 0,58 mg/m² annoksena 3 tuntia kestävästä laskimoinfuusiona, joka annettiin viikoittain 3 viikon ajan kutakin 4 viikon hoitajaksoa kohden. Tutkimussuunnitelmassa määritellyn taudin etenemiseen kuluneen kokonaisajan analyysi osoitti, että taudin etenemisen suhteellinen riski pieneni 26,6 % niillä potilailla, jotka saivat 24 tunnin infuusioita 3 viikon välein [riskisuhde (HR) = 0,734, luottamusväli (CI) 0,554–0,974]. Taudin etenemiseen kulunut mediaaniaika oli 24 h infuusioita 3 viikon välein saaneessa ryhmässä 3,7 kk (luottamusväli 2,1–5,4 kk) ja 3 h infuusioita viikon välein saaneessa ryhmässä 2,3 kk (luottamusväli 2,0–3,5 kk, p = 0,0302). Kokonaiselossaoloajassa ei havaittu merkitseviä eroja. 24 h infuusioita 3 viikon välein saaneessa ryhmässä kokonaiselossaoloajan mediaani oli 13,9 kk (luottamusväli 12,5–18,6 kk), ja 60,2 % potilaista oli elossa 1 vuoden kohdalla (luottamusväli 52,0–68,5 %).

Tehotietoja on saatu myös kolmesta yhden hoitoryhmän käsittäneestä vaiheen II tutkimuksesta, joissa samankaltaiset potilaspopulaatiot saivat samaa hoitoa. Näissä tutkimuksissa hoitoa arvioitiin yhteensä

100 liposarkooma- tai leiomyosarkoomapotilaalla ja 83 potilaalla, joilla oli jokin muu sarkoomatyyppejä.

Tulokset laajennetun saatavuuden ohjelmasta pehmytkudossarkoomaa sairastavilla potilailla (tutkimus ET743-SAR- 3002) osoittavat, että 903 potilaasta, joiden kokonaiselinaika (OS) arvioitiin, kokonaiselinajan mediaani oli 11,9 kuukautta (95 % CI: 11,2–13,8). Histologisen kasvaintyyppityksen mukaan kokonaiselinajan mediaani oli 16,2 kuukautta (95 % CI: 14,1–19,5) potilailla, joilla oli leiomyosarkooma ja liposarkooma ja 8,4 kuukautta (95 % CI: 7,1–10,7) potilailla, joilla oli muun tyyppisiä sarkoomia. Kokonaiselinajan mediaani liposarkoomapotilailla oli 18,1 kuukautta (95 % CI: 15,0–26,4) ja leiomyosarkoomapotilailla 16,2 kuukautta (95 % CI: 11,7–24,3).

Tehotietoja on saatu myös satunnaistetusta aktiivisesti kontrolloidusta vaiheen III tutkimuksesta, jossa tutkittiin trabektediiniä verrattuna dakarbatsiiniin (tutkimus ET743-SAR-3007). Tutkittavat potilaat saivat hoitoa ei-resekoitavissa olevaan tai metastaattiseen liposarkoomaan tai leiomyosarkoomaan, ja heitä oli aikaisemmin hoidettu vähintään yhdellä antrasykliinillä ja ifosfamidia sisältävällä hoidolla tai yhdellä antrasykliinillä sisältävällä hoidolla ja yhdellä ylimääräisellä solunsalpaajahoidolla. Trabektediini-hoitoryhmän potilaiden piti ottaa deksametasonia 20 mg laskimonsisäisenä injektiona ennen jokaista trabektediini-infusiota. Kaikkiaan 384 potilasta satunnaistettiin trabektediiniin (1,5 mg/m² 3 viikon välein 24 tunnin ajan) ja 193 potilasta dakarbatsiiniin (1 g/m² 3 viikon välein). Potilaiden iän mediaani oli 56 vuotta (vaihteluväli 17–81 vuotta), ja heistä 30 % oli miehiä, 77 % kaukasialaisia, 12 % afroamerikkalaisia ja 4 % aasialaisia. Hoitokertojen määrän mediaani oli trabektediiniiniryhmässä 4 ja dakarbatsiiniiniryhmässä 2. Tutkimuksen tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika, johon sisältyi 381 kuolematapahtumaa (66 % kaikista satunnaistetuista potilaista): 258 kuolemaa (67,2 %) trabektediiniiniryhmässä ja 123 kuolemaa (63,7 %) dakarbatsiiniiniryhmässä (HR 0,927 [95 % CI: 0,748–1,150; *p* = 0,4920]). Lopullisessa analyysissä ei havaittu merkitsevää eroa elinajan mediaanissa 21,2 kuukautta kestäneessä seurannassa: trabektediiniiniryhmän mediaani oli 13,7 kuukautta (95 % CI: 12,2–16,0) ja dakarbatsiiniiniryhmän 13,1 kuukautta (95 % CI: 9,1–16,2). Pääasiallisten toissijaisten päätetapahtumien yhteenveto on alla olevassa taulukossa:

Tutkimuksen ET743-SAR-3007 tehotulokset

Päätetapahtuma/ tutkimuspopulaatio	Trabektediini	Dakarbatsiini	HR / ristitulosuhde (OR)	p-arvo
Ensisijainen päätetapahtuma	n = 384	n = 193		
Kokonaiselinaika, n (%)	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927 (0,748–1,150)	0,4920
Toissijaiset päätetapahtumat	n = 345	n = 173		
Etenemisvapaa elinaika (kuukautta; 95 % CI)	4,2	1,5	0,55 (0,44–0,70)	< 0,0001
Kokonaisvasteproosentti, n (%); ristitulosuhde (95 % CI)	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72–3,2)	0,33
Vasteen kesto (DOR) (kuukautta; 95 % CI)	6,5	4,2	0,47 (0,17–1,32)	0,14
Kliininen hyötöprosentti (CBR), n (%); ristitulosuhde (95 % CI)	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45–3,7)	< 0,0002

Tehotietoja on saatu myös satunnaistetusta, avoimesta, vaiheen III monikeskustutkimuksesta (JapicCTI-121850). Tutkittavat olivat japanilaisia potilaita, joilla oli translokaatioon liittyvä sarkooma (TRS), joista yleisimpiä olivat myksoidinen pyörösoluinen liposarkooma (n=24), synoviaalisarkooma (n = 18), mesenkymaalinen kondrosarkooma (n = 6) ja ekstraskeletaalinen Ewingin sarkooma / PNET, alveolaarinen pehmytösarooma, alveolaarinen rhabdomyosarkooma ja kirkassolusarkooma (kullakin n = 5). Tutkimuksessa arvioitiin trabektediinin tehoa ja turvallisuutta verrattuna parhaimpaan tukihoitoon toisena hoitolinjana tai myöhempänä hoitona edennyt translokaatioon liittyvää

sarkoomaa sairastavilla potilailla, joilla ei saatu vastetta tavanomaisella kemoterapialla tai jotka eivät sietäneet sitä. Potilaat saivat japanilaisille potilaille suositellun trabektediiniannoksen 1,2 mg/m² (1,2 mg/m² 3 viikon välein 24 tunnin ajan). Tutkimukseen otettiin yhteensä 76japanilaista potilasta, joista 73 potilasta oli lopullisessa analyysijoukossa. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elin aika, jonka paraneminen oli tilastollisesti merkitsevää trabektediiniryhmässä parhaimpaan tukihoitoon verrattuna [HR = 0,07; 95 % CI: 0,03–0,16; *p* < 0,0001].

Trabektediiniryhmässä etenemisvapaa elinajan mediaani oli 5,6 kuukautta [95 % CI: 4,1–7,5] ja parasta tukihoitoa saaneessa ryhmässä 0,9 kuukautta [95 % CI: 0,7–1,0]. Toissijaisiin päätetapahtumiin sisältyi objektiivinen vaste, jota analysoitiin RECIST- ja Choi-kriteereiden mukaan. RECIST-kriteerien mukaan kokonaisvasteluku trabektediinilla hoidetuilla potilailla oli 3 (8,1 %; 95 % CI: 1,7–21,9 %) ja kliininen hyötyluku 24 (64,9 %, 95 % CI: 47,5–79,9 %), kun taas parasta tukihoitoa saaneilla potilailla kokonaisvasteluku oli 0 (0 %, 95 % CI: 0,0–9,7 %) ja kliininen hyötyluku 0 (0 %, 95 % CI: 0,0–9,7 %). Choi-kriteerien mukaan kokonaisvasteluku trabektediinilla hoidetuilla potilailla oli 4 (10,8 %; 95 % CI: 3,0–25,4 %) ja kliininen hyötyluku 7 (18,9 %, 95 % CI: 8,0–35,2 %), kun taas parasta tukihoitoa saaneilla kokonaisvasteluku oli 0 (0 %, 95 % CI: 0,0–9,7 %) ja kliininen hyötyluku 0 (0 %, 95 % CI: 0,0–9,7 %).

Tiedot trabektediini ja PLD:n yhdistelmähoidon tehosta uusiutuneen munasarjasyövän hoidossa perustuvat tutkimukseen ET743-OVA-301. Tässä satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa 672 potilasta sai joko trabektediinia (1,1 mg/m²) ja PLD:tä (30 mg/m²) 3 viikon välein tai pelkkää PLD:tä (50 mg/m²) 4 viikon välein. Ensisijaiseen, etenemisvapaa elin aikaa koskeneeseen analyysiin otettiin 645 potilasta, joiden tauti oli mitattavissa. Näille potilaille tehtiin riippumaton radiologinen arviointi. Yhdistelmähoidoryhmässä taudin etenemisen riski oli 21 % pienempi kuin pelkkää PLD-hoitoa saaneilla (HR = 0,79, luottamusväli [CI] 0,65–0,96, *p* = 0,0190). Myös toissijaiset etenemisvapaa elossaolon ja vasteosenttien analyysit osoittivat, että yhdistelmähoidolla päästiin parempiin tuloksiin. Tärkeimpien tehon analyysien tulokset esitetään yhteenvedon muodossa alla.

Tutkimuksen ET743-OVA-301 tehokkuusanalyysit

	Trabektediini+PLD	PLD	HR/ristitulouhde (OR)	p-arvo
Etenemisvapaa elossaolo				
Riippumaton radiologinen arviointi, tauti mitattavissa*	n = 328	n = 317		
Etenemisvapaa elinajan mediaani (95 % CI) (kk)	7,3 (5,9–7,9)	5,8 (5,5–7,1)	0,79 (0,65–0,96)	0,0190 ^a
Etenemisvapaa elossaolo prosentti 12 kk kohdalla (95 % CI) (%)	25,8 (19,7–32,3)	18,5 (12,9–24,9)		
Riippumaton onkologinen arviointi, kaikki satunnaistetut	n = 336	n = 335		
Etenemisvapaa elinajan mediaani (95 % CI) (kk)	7,4 (6,4–9,2)	5,6 (4,2–6,8)	0,72 (0,60–0,88)	0,0008 ^a
Kokonaiselin aika (loppuanalyysi – n = 522 tapahtumaa)				
Kaikki satunnaistetut	n = 337	n = 335		
Kokonaiselinajan mediaani (95 % CI) (kk)	22,2 (19,3–25,0)	18,9 (17,1–21,5)	0,86 (0,72–1,02)	0,0835 ^a
Kokonaiselin aika platinalle herkässä ryhmässä (loppuanalyysi n = 316 tapahtumaa)				
	n = 218	n = 212		
Kokonaiselinajan mediaani (95 % CI) (kk)	27,0 (24,1–31,4)	24,1 (20,9–25,9)	0,83 (0,67–1,04)	0,1056 ^a
Kokonaisvaste prosentti (ORR)				
Riippumaton radiologinen arviointi, kaikki satunnaistetut	n = 337	n = 335		
Kokonaisvaste prosentti (95 % CI) (%)	27,6 (22,9–32,7)	18,8 (14,8–23,4)	1,65 (1,14–2,37)	0,0080 ^b

* Ensisijainen tehokkuusanalyysi

^a Log rank -testi

^b Fisherin testi

Riippumattoman onkologisen arvioinnin perusteella potilaiden, joiden platinahoidon aika (PFI) oli < 6 kk (35 % trabektediini+PLD -ryhmässä ja 37 % PLD-ryhmässä), etenemisvapaa elinaika oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa (mediaaniaika 3,7 kk, HR = 0,89, CI 0,67–1,20). Potilailla, joiden platinahoidon aika oli ≥ 6 kk (65 % trabektediini+PLD -ryhmässä ja 63 % PLD-ryhmässä), etenemisvapaan elinajan mediaani oli trabektediini+PLD -ryhmässä 9,7 kk ja PLD-monoterapiaryhmässä 7,2 kk (HR = 0,66, CI 0,52–0,85).

Loppuanalyysin perusteella trabektediini+PLD -hoidon vs. PLD-hoidon vaikutus kokonaiselossaoloon oli suurempi potilailla, joiden platinahoidon aika oli ≥ 6 kk (platinalle herkkä ryhmä: 27,0 kk trabektediini+PLD -ryhmässä, 24,1 kk PLD-ryhmässä, HR = 0,83, CI 0,67–1,04), kuin niillä, joiden platinahoidon aika oli < 6 kk (platinalle resistentti ryhmä: 14,2 kk trabektediini+PLD -ryhmässä ja 12,4 kk PLD-ryhmässä, HR = 0,92, CI 0,70–1,21).

Trabektediini+PLD -hoidolla saavutettu kokonaiselossaolohyöty ei johtunut myöhemmistä hoidoista, mikä oli hyvin tasapainossa kahden hoitohaaran välillä.

Monimuuttuja-analyysissä, jossa otettiin huomioon platinahoidon aika, hoidon vaikutus kokonaiselossaoloon oli trabektediini+PLD -ryhmässä tilastollisesti merkitsevässä määrin parempi (kaikki satunnaistetut p = 0,0285, platinalle herkkä ryhmä p = 0,0319).

Hoitoryhmien välillä ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja yleisluontoisissa elämänlaatumittareissa.

Trabektediini+PLD-yhdistelmää relapsoituneessa munasarjasyövässä arvioitiin myös tutkimuksessa ET743-OVC-3006, vaiheen 3 tutkimuksessa, jossa munasarjasyöpää sairastavat naiset satunnaistettiin toisen platinaa sisältävän hoito-ohjelman epäonnistumisen jälkeen saamaan trabektediiniä (1,1 mg/m²) ja PLD:tä (30 mg/m²) 3 viikon välein tai PLD:tä (50 mg/m²) 4 viikon välein. Tutkimukseen osallistuvien tuli olla platinaherkkiä (PFI ≥ 6 kuukautta) ensimmäisen platinaa sisältävän hoito-ohjelmansa jälkeen ja heillä tuli olla täydellinen tai osittainen vaste toisen linjan platinapohjaiseen kemoterapiaan (ilman PFI-rajoitteita). Tämä tarkoittaa, että nämä potilaat voivat olla joko platinaherkkiä (PFI ≥ 6 kuukautta) tai -resistentejä (PFI < 6 kuukautta) toisen platinaa sisältävän hoito-ohjelmansa jälkeen. Post hoc -analyysi määritteli, että 42 % rekrytoituista tutkittavista olivat platinaresistentejä (PFI < 6 kuukautta) viimeisen platinaa sisältävän hoito-ohjelmansa jälkeen.

Tutkimuksen ET743-OVC-3006 ensisijainen päätetapahtuma oli OS, ja toissijaiset päätetapahtumat sisälsivät PFS:n ja ORR:n. Suunnitelman mukaan tutkimukseen rekrytoitiin noin 670 potilasta, jotta 514 todetun kuoleman perusteella tutkimuksen voima havaita OS:n osalta HR-arvo 0,78 olisi 80 %, kun kaksitahoinen 0,05:n merkitsevyystaso jaettiin kahden suunnitellun OS-analyysin kesken (välianalyysi, 60 % kuolemista eli 308/514 kuolemaa; lopullinen analyysi, 514 kuolemaa). Kaksi varhaista futiliteettianalyysia tehtiin Riippumattoman tietojenseurantakomitean (Independent Data Monitoring Committee IDMC) pyynnöstä. Toinen futiliteettianalyysi tehtiin, kun 45 % suunnitelluista tapahtumista oli saavutettu (232/514 kuolemaa). Tässä vaiheessa IDMC suositteli tutkimuksen keskeyttämistä, koska (1) ensisijaisessa analyysissä todettiin futiliteetti OS:n suhteen ja (2) haittatapahtumien epätasapainoon perustuva suuri riski ei suosinut trabektediinin ja PLD:n yhdistelmää. Tutkimuksen ennenaikaisen keskeyttämisen kohdalla 9 % (52/572 hoidettua) tutkittavista lopetti hoidon, 45 % (260/576 satunnaistettua) lopetti seurannan ja 54 % (310/576 satunnaistettua) sensuroitiin OS-arvioinnista, mikä esti PFS- ja OS-päätetapahtumien luotettavan arvioinnin.

Trabektediini+PLD -hoidon vertailusta platinapohjaiseen hoitoon ei ole tietoa platinapohjaisille hoidoille herkillä potilailla.

Pediatriset potilaat

SAR-2005-tutkimuksen I–II-vaiheeseen osallistui 50 pediatria potilasta, jotka sairastivat rabdomyosarkoomaa, Ewingin sarkoomaa tai muuta pehmytkudossarkoomaa kuin rabdomyosarkoomaa (NRSTS). Kahdeksan potilaan annos oli 1,3 mg/m² ja 42 potilaan 1,5 mg/m². Trabektediini annettiin 24 tuntia kestäväenä laskimoinfuusiona kolmen viikon välein. Vaste arvioitiin täydellisesti 40 potilaalla. Yksi osittainen keskitetysti vahvistettu vaste (PR, partial response) havaittiin: kokonaisvaste ORR: 2,5 % (95 % CI [0,1 %–13,2 %]). PR vastasi alveolaarista rabdomyosarkoomaa sairastavan vastetta. Vasteen kesto oli 6,5 kuukautta. Vastetta ei havaittu Ewingin sarkoomalle tai NRSTS:lle, RR: 0 % (95 % CI [0 %–30,9 %]). Kolme potilasta saavutti stabiilin tautitilan (yksi rabdomyosarkoomaa sairastava 15 hoitojakson jälkeen, yksi sukkulasolusarkoomaa sairastava kahden hoitojakson jälkeen ja yksi Ewingin sarkoomaa sairastava neljän hoitojakson jälkeen).

Haittavaikutuksiin sisältyivät palautuva maksaentsyymien nousu ja hematologiset häiritsemät; lisäksi ilmoitettiin myös kuumeesta, infektiosta, nestehukasta ja tromboosista/embolismista.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Kun valmiste annetaan tasaisella nopeudella laskimoinfuusiona, systeeminen altistus kasvaa suhteessa annokseen, kun annos on enintään 1,8 mg/m². Trabektediinin farmakokineettisen profiilin perusteella vaikuttaa siltä, että lääkkeen jakautuminen on monitilamallin mukaista.

Laskimoon annetun trabektediinin näennäinen jakautumistilavuus on suuri, sillä lääke sitoutuu voimakkaasti kudoksiin ja plasman proteiineihin (94–98 % plasman trabektediinistä on proteiineihin sitoutunutta). Vakaassa tilassa trabektediinin jakautumistilavuus ihmisellä on yli 5 000 l.

Biotransformaatio

CYP3A4 on tärkein trabektediinin oksidatiivisesta metaboliasta vastaava sytokromi P450:n isoentsyymi kliinisesti relevantteja pitoisuuksia käytettäessä. Muut CYP450-entsyymit saattavat osallistua metaboliaan. Trabektediini ei indusoi eikä estä tärkeimpien CYP450-entsyymien toimintaa.

Eliminaatio

Muuttumaton trabektediini eliminoituu vain vähäisessä määrin (alle 1 %) ihmisen munuaisten kautta.

Terminaalinen puoliintumisaika on pitkä (terminaalisen eliminaatiovaiheen pituus tutkitussa populaatiossa: 180 tunnista ylöspäin). Kun syöpäpotilaille annettiin radioaktiivisesti leimattu trabektediiniannos, keskimäärin 58 % kokonaisradioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen (keskihajonta 17 %) ja keskimäärin 5,8 % virtsaan (keskihajonta 1,73 %). Populaatiosta arvioidun trabektediinin plasmapuhdistuman (30,9 l/h) ja veri/plasmasuhteen (0,89) perusteella trabektediinin puhdistuma kokoverestä on noin 35 l/h. Tämä on noin puolet ihmisen maksan verenkiertonopeudesta. Trabektediinin ekstraktiosuhdetta voidaan näin ollen pitää kohtalaisena. Trabektediinin plasmapuhdistuman arviointiin käytetyssä populaatiossa potilaiden välinen vaihtelu oli 49 % ja saman potilaan eri arviointikertojen välinen vaihtelu 28 %.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että trabektediinin puhdistuma plasmasta pieneni 31 %, kun se annosteltiin yhdessä PLD:n kanssa. Trabektediinin samanaikainen annostelu ei vaikuttanut PLD:n farmakokineetiikkaan.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset viittasivat siihen, että ikä (vaihteluväli 19–83 v), sukupuoli, paino (vaihteluväli 36–148 kg) ja elimistön pinta-ala (vaihteluväli 0,9–2,8 m²) eivät vaikuta trabektediinin puhdistumaan plasmasta. Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että japanilaisten populaatiossa havaitut trabektediini-pitoisuudet plasmassa annostuksella 1,2 mg/m² vastasivat pitoisuuksia, jotka saatiin ei-japanilaisten länsimaalaisten populaatiossa annostuksella 1,5 mg/m².

Munuaisten vajaatoiminta

Kreatiniinipuhdistuman perusteella mitatulla munuaistoiminnalla ei ollut merkittävää vaikutusta trabektediinin farmakokinetiikkaan kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden puhdistuma-arvojen rajoissa ($\geq 30,3$ ml/min). Potilaista, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle $30,3$ ml/min, ei ole tietoja. Vain pieni osuus potilaiden saaman ^{14}C -merkityn trabektediinikerta-annoksen kokonaisradioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ($< 9\%$ kaikilla tutkituilla potilailla), mikä viittaa siihen, että munuaisten vajaatoiminnalla on vain vähäinen vaikutus trabektediinin tai sen metaboliittien eliminaatioon.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta trabektediinin farmakokinetiikkaan arvioitiin 15 syöpäpotilaalla, joiden annos oli $0,58\text{--}1,3$ mg/m² 3 tuntia kestävästä infuusiona. Geometrinen keskimääräinen annosnormalisoitu trabektediinialtistus (AUC) suureni 97% (90% :n luottamusväli: $20\text{--}222\%$) 6 potilaalla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (kohonneet seerumin bilirubiiniarvot $1,5\text{--}3$ x ULN ja kohonneet aminotransferaasiarvot [ASAT tai ALAT] < 8 x ULN), trabektediinin kerta-annoksen $0,58$ mg/m² ($n = 3$) tai $0,9$ mg/m² ($n = 3$) annon jälkeen verrattuna 9 potilaaseen, joiden maksan toiminta oli normaali trabektediinin kerta-annoksen $1,3$ mg/m² annon jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että trabektediini vaikuttaa rajallisessa määrin sydämeen, verisuonistoon, hengityselimistöön ja keskushermostoon, kun altistuksen AUC-arvo on kliinistä terapeutista altistusta pienempi.

Trabektediinin vaikutusta sydän- ja verisuonitoimintaan ja hengitystoimintaan on tutkittu *in vivo* (nuketetuilla makakeilla). Infuusioajaksi valittiin 1 h, jotta valmisteen maksimipitoisuudet plasmassa (C_{max} -arvot) olisivat samaa luokkaa kuin kliinisesti todettavat arvot. Näin saavutettu plasman trabektediinipitoisuus (C_{max}) oli $10,6 \pm 5,4$ ng/ml eli suurempi kuin $1\ 500$ mikrog/m² infuusion 24 tunnin aikana saaneilla potilailla (joiden C_{max} oli $1,8 \pm 1,1$ ng/ml) ja samankaltainen kuin niillä potilailla, jotka saivat saman annoksen 3 tuntia kestävästä infuusiona (jolloin C_{max} oli $10,8 \pm 3,7$ ng/ml).

Trabektediinin tärkeimmiksi toksisiksi vaikutuksiksi todettiin myelosuppressio ja maksatoksisuus. Muita löydöksiä olivat hematopoeesiin kohdistuva toksisuus (vaikea leukopenia, anemia ja imukudos- ja luuydintuho) sekä maksan toimintakoetulosten kohoaminen, maksasolujen degeneraatio, suoliepiteelin nekroosi ja vaikeat paikallisreaktiot injektiokohdassa. Apinoilla tehdyissä useiden hoitajaksojen pituisissa toksisuustutkimuksissa havaittiin munuaisiin kohdistuvaa toksisuutta. Näitä löydöksiä edelsivät antopaikan vaikeat paikallisreaktiot, joten on epäselvää, oliko syynä trabektediini. Näiden munuaislöydösten tulkinnassa on kuitenkin noudatettava varovaisuutta, eikä hoidon aiheuttaman toksisuuden mahdollisuutta voida sulkea pois.

Trabektediini on genotoksinen sekä *in vitro* että *in vivo*. Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Trabektediinilla ei tehty hedelmällisyystutkimuksia, mutta toistuvaisannoksia koskeneiden toksisuustutkimusten yhteydessä havaittiin sukurauhasten rajallisia histopatologisia muutoksia. Kun yhdisteen sytotoksinen ja mutageeninen luonne otetaan huomioon, on todennäköistä, että se vaikuttaa lisääntymiskykyyn.

Trabektediinin siirtymistä istukkaan ja sikiön altistumista trabektediinille havaittiin tutkimuksessa, jossa tiineet rotat saivat yhden laskimonsisäisen annoksen ^{14}C -trabektediinia annostuksella $0,061$ mg/kg. Sikiökudoksen enimmäisradioaktiivisuuspitoisuus oli sama kuin äidin plasmassa tai veressä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. Sama koskee valmisteen laimentamista.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta

Käyttökuntoon saatettu valmiste

Osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 30 tunnin ajan enintään 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisesti kannalta käyttökuntoon saatettu liuos tulee laimentaa ja käyttää välittömästi. Jos käyttökuntoon saatettua valmistetta ei käytetä välittömästi, sen käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Ne ovat kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2-8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattaminen tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimennettu valmiste

Osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 30 tunnin ajan enintään 25 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoost)

Trabectedin Stada 0,25 mg

Tyypin I lasista valmistettu väritön injektiopullo, jossa on harmaa bromobutyylimuuttoluppa ja vaaleansininen alumiininen repäisysinetti, sisältää 0,25 mg trabektediinia.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Trabectedin Stada 1 mg

Tyypin I lasista valmistettu väritön injektiopullo, jossa on harmaa bromobutyylimuuttoluppa ja punainen alumiininen repäisysinetti, sisältää 1 mg trabektediinia.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistelu laskimoinfuusiota varten

Trabectedin Stada saatetaan käyttökuntoon ja jatkolaimennetaan ennen infuusiota. Infuusionesteen valmistuksessa on käytettävä asianmukaista aseptista tekniikkaa (ks. kohdat Käyttökuntoon saattamisen ohjeet ja Laimennusohjeet).

PLD:n kanssa yhdistelmähoitona käytettäessä infuusioletku tulee huuhdella perusteellisesti 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä PLD-annoksen annostelun jälkeen ja ennen Trabectedin Stada -valmisteen antoa. Muiden laimentimien kuin 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteen käyttö letkun huuhtelussa voi aiheuttaa PLD:n saostumista (tarkat käsittelyohjeet, ks. PLD-valmisteen valmisteyhteenveto).

Käyttökuntoon saattamisen ohjeet

Trabectedin Stada 0,25 mg

Yksi injektioampulli, jossa on 0,25 mg trabektediinia, saatetaan käyttökuntoon lisäämällä siihen 5 ml steriiliä injektioesteisiin käytettävää vettä. Näin saadun liuoksen trabektediinipitoisuus on 0,05 mg/ml, ja se on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Injektioampulloon injisoidaan ruiskulla 5 ml steriiliä injektioesteisiin käytettävää vettä. Injektioampulloa ravistellaan, kunnes valmiste on liennut täysin. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos, jossa ei ole käytännössä lainkaan näkyviä hiukkasia.

Tämä käyttökuntoon saatettu liuos sisältää 0,05 mg/ml trabektediinia. Se tulee jatkolaimentaa, ja sitä tulee käyttää vain yhtä käyttökertaa varten.

Trabectedin Stada 1 mg

Yksi injektioampulli, jossa on 1 mg trabektediinia, saatetaan käyttökuntoon lisäämällä siihen 20 ml steriiliä injektioesteisiin käytettävää vettä. Näin saadun liuoksen trabektediinipitoisuus on 0,05 mg/ml, ja se on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Injektioampulloon injisoidaan ruiskulla 20 ml steriiliä injektioesteisiin käytettävää vettä. Injektioampulloa ravistellaan, kunnes valmiste on liennut täysin. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos, jossa ei ole käytännössä lainkaan näkyviä hiukkasia.

Tämä käyttökuntoon saatettu liuos sisältää 0,05 mg/ml trabektediinia. Se tulee jatkolaimentaa, ja sitä tulee käyttää vain yhtä käyttökertaa varten.

Laimennusohjeet

Käyttökuntoon saatettu liuos tulee laimentaa 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-infuusionesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä. Tarvittava määrä lasketaan seuraavasti:

$$\text{Määrä (ml)} = \frac{\text{kehon pinta-ala (m}^2\text{)} \times \text{yksilöllinen annostus (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

Jos valmiste aiotaan antaa keskuslaskimokatettrin kautta, asianmukainen määrä käyttökuntoon saatettua liuosta vedetään injektioampullostaa ja lisätään infuusiopussiin, joka sisältää ≥ 50 ml laimenninta (9 mg/ml [0,9 %] NaCl-infuusionestettä tai 50 mg/ml [5 %] glukoosi-infuusionestettä), jolloin infuusionesteen trabektediinipitoisuus on $\leq 0,030$ mg/ml.

Jos valmistetta ei voida antaa keskuslaskimoon, vaan on käytettävä perifeeristä laskimoyhteyttä, käyttökuntoon saatettua liuos tulee lisätä infuusiopussiin, joka sisältää $\geq 1\ 000$ ml laimenninta (9 mg/ml [0,9 %] NaCl-infuusionestettä tai 50 mg/ml [5 %] glukoosi-infuusionestettä).

Ennen annostelua parenteraalinen liuos tarkistetaan silmämääräisesti näkyvien hiukkasten varalta. Kun infuusioneste on valmisteltu, se tulee antaa välittömästi.

Käsittely- ja hävittämisohjeet

Trabectedin Stada on sytotoksinen syöpälääke. Siksi sen kuten muidenkin mahdollisesti toksisten valmisteiden käsittelyssä tulee noudattaa varovaisuutta. Sytotoksisten lääkevalmisteiden asianmukaista käsittelyä ja hävittämistä koskevia menettelytapoja on noudatettava. Trabectedin Stada -valmistetta käsittelevän henkilöstön tulee saada etukäteen valmisteen asianmukaista käyttökuntoon valmistus- ja laimennustekniikkaa koskevaa koulutusta. Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen aikana on käytettävä suojavaatetusta, johon kuuluu kasvomaski, suojalasit ja käsineet. Raskaana olevat henkilöstön jäsenet eivät saa käsitellä tätä lääkevalmistetta.

Jos valmistetta joutuu vahingossa iholle, silmään tai limakalvolle, alue tulee huuhdella välittömästi runsaalla vedellä.

Trabectedin Stada -valmisteen ei ole havaittu olevan yhteensopimaton tyyppin I lasipullojen, PVC- tai PE-pussien eikä -letkujen, polyisopreenisäiliöiden eikä implantoitavien titaanisten laskimoporttien kanssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä sytotoksisia lääkevalmisteita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

0,25 mg: 40918
1 mg: 40919

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.10.2023

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.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 4 mg natrium.

Trabectedin Stada 1 mg

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

Hjälpämne med känd effekt:

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 16 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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 administreringsätt

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 $\leq 2,5 \times$ ULN (beakta leverisoenzymer 5-nukleotidas eller gammaglutamyltransferas (GGT), om det förhöjda värdet härrör från benvävnad)
- Albumin ≥ 25 g/l
- Alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) $\leq 2,5 \times$ ULN
- Kreatininclearance ≥ 30 ml/min (monobehandling), serumkreatinin $\leq 1,5$ mg/dl ($\leq 132,6$ $\mu\text{mol/l}$) eller kreatininclearance ≥ 60 ml/min (kombinationsbehandling)
- Kreatinfosfokinas (CPK) $\leq 2,5 \times$ ULN
- Hemoglobin ≥ 9 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 Dos modifieringstabell 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.

Pediatrik 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 iaktas 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 trabektedin 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 trabektedin 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 trabektedin (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 trabektedin-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 trabektedin, eftersom risk för rabdomyolys.

Avvikelser i leverfunktionstest (LFT)

Reversibla akuta öknings 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 fosfatasa 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 $> 300 \text{ mg/m}^2$, 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 $\geq 15 \%$ eller $< LLN$ med en absolut sänkning på $\geq 5 \%$), 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 vacciner 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 effektiv preventivmetod under behandlingen och under 3 månader därefter. I händelse av graviditet ska behandlande läkare omedelbart informeras (se avsnitt 5.3). Fertila män måste använda 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 potentiella inducerare av CYP3A4 öka metabolisk clearance av trabektedin. Två fas I-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 potentiella 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 iakttas 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 effektiv preventivmetod under och upp till 3 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 bröstmjölk. 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 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	Viktninskning		

	Sänkt nivå av albumin i blodet			
--	--------------------------------	--	--	--

* 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 trabektedin (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 trabektedin (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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 symptomatisk 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 antracykliner 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-specifierade 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 regimen. 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 regimen med antracyklin och ifosfamid eller en regimen med antracyklin och en ytterligare regimen 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 effektmåtten 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 fördel för trabektedin över BSC [HR = 0,07; 95 % CI: 0,03–0,16; p < 0,0001], med en median-PFS i trabektedingruppen 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 trabektedin-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 onkologiundersökning, 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 effektmåten 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 oplinerade 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-effektmaßt.

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

Pediatrik 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. Svardsdurationen 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 leverenzymerna 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 $10,6 \pm 5,4$ (C_{\max}), högre än nivåerna hos patienter efter infusion med 1500 µg /m² i 24 h (C_{\max} på $1,8 \pm 1,1$ 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 ökning av 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 fostere exponering 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:
2 år.

Efter rekonstitution

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats i 30 timmar upp till 25 °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 trabektedin.

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 trabektedin.

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:

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

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 destruktion

Trabectedin Stada är ett cytotoxiskt cancerläkemedel och måste, liksom andra potentiellt toxiska föreningar, hanteras med försiktighet. Procedurer för korrekt hantering och destruktion 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 kärllaccesssystem 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: 40918
1 mg: 40919

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.10.2023