

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yondelis 0,25 mg

Yondelis 0,25 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Yondelis 1 mg

Yondelis 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Yondelis 0,25 mg

Hvert hetteglass med pulver inneholder 0,25 mg trabektedin.

Én ml rekonstituert oppløsning inneholder 0,05 mg trabektedin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert hetteglass med pulver inneholder 2 mg kalium og 0,1 g sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

Yondelis 1 mg

Hvert hetteglass med pulver inneholder 1 mg trabektedin.

Én ml rekonstituert oppløsning inneholder 0,05 mg trabektedin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert hetteglass med pulver inneholder 8 mg kalium og 0,4 g sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt til offwhite pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

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

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

Alle pasienter må få kortikosteroider, f.eks. 20 mg deksametason intravenøst 30 minutter før PLD (ved kombinasjonsterapi) eller Yondelis (ved monoterapi), ikke bare som antiemetisk profylakse, men også fordi dette synes å ha en hepatoprotektiv effekt. Ytterligere antiemetika kan gis ved behov.

Følgende kriterier må oppfylles for å tillate behandling med Yondelis:

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

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

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

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

Dosejustering under behandlingen

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

- Nøytropeni $< 500/\text{mm}^3$ som varer i over 5 dager, eller som er assosiert med feber eller infeksjon
- Trombocytopeni $< 25\ 000/\text{mm}^3$
- Forhøyet bilirubin $> \text{ULN}$ og/eller alkalisk fosfatase $> 2,5 \times \text{ULN}$

- Forhøyet aminotransferase (ASAT eller ALAT) > 2,5 x ULN (monoterapi) eller > 5 x ULN (kombinasjonsterapi), som ikke er gått tilbake innen dag 21
- Andre bivirkninger av grad 3 eller 4 (for eksempel kvalme, oppkast, fatigue)

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

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

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

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

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

Behandlingsvarighet

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

Pediatrik populasjon

Yondelis bør ikke brukes til barn under 18 år med pediatrike sarkomer da effekt ikke har blitt fastslått (se pkt. 5.1 for resultater fra pediatrik sarkomstudie).

Eldre

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

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført studier med det foreslåtte regimet hos pasienter med leverdysfunksjon. Det foreligger derfor ingen tilgjengelige data for å anbefale en lavere startdose hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Hos disse pasientene anbefales det imidlertid å utvise spesiell forsiktighet. I tillegg kan en dosejustering være nødvendig, siden den systemiske eksponeringen sannsynligvis er økt, og siden det kan være økt risiko for hepatotoksitet. Pasienter med forhøyet bilirubin må ikke behandles med Yondelis (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier hos pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min for monoterapiregime og < 60 ml/min for kombinasjonsregimet), og Yondelis må derfor ikke brukes i denne pasientgruppen (se pkt. 4.4). På grunn av de farmakokinetiske egenskaper til trabektedin (se pkt. 5.2), er ingen dosejustering indisert hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

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

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrasjon, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt leverfunksjon

Pasientene må oppfylle de spesifikke leverfunksjonsparametrene for å kunne starte behandlingen med Yondelis. Siden systemisk eksponering for trabektedin sannsynligvis er økt på grunn av nedsatt leverfunksjon, og siden det kan være økt risiko for hepatotoksisitet, må pasienter med klinisk relevant leversykdom, som aktiv kronisk hepatitt, overvåkes nøye, og dosen må om nødvendig justeres. Pasienter med forhøyet bilirubin må ikke behandles med trabektedin (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nøytropeni og trombocytopeni

Det foreligger hyppige rapporter om grad 3 eller 4 nøytropeni og trombocytopeni i forbindelse med behandling med Yondelis. Blodtelling, inkludert differensialtelling og trombocytter, må utføres ved "baseline", ukentlig i de første to syklusene og deretter en gang mellom syklusene (se pkt. 4.2). Pasienter som får feber, må oppsøke lege umiddelbart. Hvis dette oppstår, må aktiv støttende behandling startes umiddelbart.

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

Kvalme og oppkast

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

Rhabdomyolyse og alvorlig forhøyet CPK (> 5 x ULN)

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

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

Unormale leverfunksjonstester

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

Reaksjoner på injeksjonsstedet

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

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

Allergiske reaksjoner

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

Hjertesvikt

Det anbefales å overvåke pasienter for hjerterelaterte kliniske tegn eller symptomer. Det anbefales også å overvåke LVEF (venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon) ved "baseline" og regelmessig under behandlingen, spesielt hos pasienter med risiko for kardiomyopati fra tidligere antrasyklin-eksponering eller hos pasienter med symptomer på avtagende hjertefunksjon.

Kapillærlekkasjesyndrom (SCLS)

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

Annet

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

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

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

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

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

Fertile menn må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 5 måneder etter behandlingen (se pkt. 4.6).

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol (39 mg) kalium per hetteglass, dvs. så godt som "kaliumfritt".

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre stoffer på trabektedin

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Fertile kvinner

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

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

Amming

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

Fertilitet

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

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

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Med mindre noe annet er angitt, er følgende sikkerhetsprofil for Yondelis basert på evalueringen i kliniske forsøk hos pasienter som ble behandlet med anbefalt behandlingsregime for begge indikasjoner.

De fleste pasientene som behandles med Yondelis kan forventes å få bivirkninger av en eller annen grad (91 % ved monoterapi og 99 % ved kombinasjonsterapi), og under en tredjedel vil få alvorlige

bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 eller 4 (10 % ved monoterapi og 25 % ved kombinasjonsterapi). De vanligste bivirkningene uansett alvorlighetsgrad var nøytropeni, kvalme, oppkast, forhøyet ASAT/ALAT, anemi, fatigue, trombocytopeni, anoreksi og diaré.

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

Bivirkninger i tabellform

Frekvensen av bivirkningene som er rapportert nedenfor, er klassifisert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Tabellen nedenfor viser bivirkningene som er rapportert hos ≥ 1 % av pasientene som ble behandlet med regimet anbefalt for bløtvevssarkom (infusjon på 1,5 mg/m² over 24 timer hver 3. uke) i henhold til MedDRAs (Medical Dictionary for Regulatory Activities) standard organklassesystem. Både bivirkninger og laboratorieverdier er brukt til å definere frekvenser. I hver gruppe presenteres frekvensen av bivirkningene i synkende rekkefølge etter alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Bivirkninger rapportert hos ≥ 1 % av pasientene med bløtvevssarkom i kliniske forsøk.
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige Infeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige Nøytropeni* (grad 3 = 26 %, grad 4 = 24 %), trombocytopeni* (grad 3 = 11 %, grad 4 = 2 %), anemi* (grad 3 = 10 %, grad 4 = 3 %), leukopeni* Vanlige Febril nøytropeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige Anoreksi (grad 3–4 < 1 %) Vanlige Dehydrering, redusert appetitt, hypokalemi
Psykiatriske lidelser	Vanlige Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige Hodepine Vanlige Perifer sensorisk nevropati, dysgeusi (smaksforstyrrelser), svimmelhet, parestesi
Karsykdommer	Vanlige Hypotensjon, rødme Mindre vanlige Kapillærlekkasjesyndrom
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige Dyspné (grad 3–4 = 2 %), hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Oppkast (grad 3–4 = 6,5 %), kvalme (grad 3–4 = 6 %), forstoppelse (grad 3–4 < 1 %) Vanlige Diaré (grad 3–4 < 1 %), stomatitt (grad 3–4 < 1 %), abdominale smerter, dyspepsi, smerter i øvre abdomen

Organklasser	Bivirkninger rapportert hos ≥ 1 % av pasientene med bløtvevssarkom i kliniske forsøk.
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige Hyperbilirubinemi* (grad 3 = 1 %), forhøyet alaninaminotransferase* (grad 3 = 38 %, grad 4 = 3 %), forhøyet aspartataminotransferase* (grad 3 = 44 %, grad 4 = 7 %), forhøyet alkalisk fosfatase i blod*, forhøyet gamma-glutamyltransferase*
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige Alopesi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige Myalgi, artralgi, ryggmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige Tretthet (fatigue) (grad 3–4 = 9 %), asteni (grad 3–4 = 1 %) Vanlige Pyreksi, ødem, perifert ødem, reaksjoner på injeksjonsstedet
Undersøkelser	Svært vanlige Forhøyet kreatinfosfokinase* (grad 3–4 = 4 %), forhøyet kreatinin i blod*, redusert albumin i blod* Vanlige Vekttap

* Utledet fra laboratoriedata

Tabellen nedenfor viser frekvensen og alvorlighetsgraden av bivirkninger som er vurdert som muligens relatert til studielegemiddelet og rapportert hos ≥ 5 % av pasientene med ovarialkrefte som ble randomisert til å få Yondelis 1,1 mg/m², PLD 30 mg/m² i den pivotale studien ET743-OVA-301. Både bivirkninger og laboratorieverdier er brukt. Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger rapportert hos ≥ 5 % av pasientene i den kliniske studien ET743-OVA-301					
Organklasser	Frekvens	Hendelse	Yondelis+PLD n=333		
			Alle grader (%)	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Nøytropeni*	91,6	29,7	42,3
		Leukopeni*	94,9	44,7	17,7
		Anaemi*	94,9	12,9	5,7
		Trombocytopeni*	63,7	12,3	10,8
	Vanlige	Febril nøytropeni*	6,9	4,5	2,4
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Anoreksi	28,8	2,1	
	Vanlige	Hypokalemi	6,3	2,1	
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine	6,6	0,3	
		Dysgeusi	5,4	0,3	
Karsykdommer	Mindre vanlige	Kapillærlekkasje-syndrom			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Dyspné	6,6	0,3	

Bivirkninger rapportert hos ≥ 5 % av pasientene i den kliniske studien ET743-OVA-301					
Organklassesystem	Frekvens	Hendelse	Yondelis+PLD n=333		
			Alle grader (%)	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme	70,9	8,7	
		Oppkast	51,7	9,9	0,3
		Forstoppelse	20,4	0,9	
		Stomatitt	19,2	0,9	
		Diaré	17,1	2,1	
	Vanlige	Abdominale smerter	9,3	0,6	
		Dyspepsi	7,5	0,3	
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Hyperbilirubinemi*	(25,2)	(0,3)	
		Økt alaninamino-transferase*	96,1	45,6	4,5
		Økt aspartatamino-transferase*	89,5	12,0	1,8
		Økt alkalisk fosfatase i blod*	61,3	1,5	
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Palmar-plantart erytrodysestesi-syndrom	24	3,9	
		Alopesi	12		
	Vanlige	Utslett	8,1		
		Hyperpigmentering	5,4		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue	42,3	5,7	0,3
		Asteni	15,3	1,2	
		Inflammasjon i slimhinnene	11,4	2,1	
		Pyreksi	10,2	0,9	
Undersøkelser	Vanlige	Økt kreatinin-fosfokinase i blod*	22,0	0,9	0,9

* Utledet fra laboratoriedata

Følgende bivirkninger er rapportert med en lavere frekvens enn 5 % i kombinasjonsarmen, men er tatt med her på grunn av sin kliniske relevans: nøytropen infeksjon (< 1 %), nøytropen sepsis (< 1 %), pancytopeni (1,8 %), benmargssvikt (1,5 %), granulocytopeni (1,5 %), dehydrering, søvnløshet, perifer sensorisk nevropati, synkope, dysfunksjon i venstre ventrikkel (< 1 %), lungeemboli (1,2 %), lungeødem (< 1 %), hoste, hepatotoksisitet (< 1 %), økt gammaglutamyltransferase, økt konjugert bilirubin, smerter i muskler og skjelett, myalgi, økt kreatinin i blod, ødem/perifert ødem, reaksjoner på kateterstedet.

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hyppigste bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Nøytropeni:

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

Trombocytopeni:

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

Anemi:

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

Sykdommer i lever og galleveier

Forhøyet ASAT/ALAT:

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

Hyperbilirubinemi:

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

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

Andre bivirkninger

Forhøyet CPK og rhabdomyolyse: Forhøyet CPK uansett grad ble observert hos 23–26 % av pasientene ved begge regimer. Forhøyet CPK sammen med rhabdomyolyse ble rapportert hos færre enn 1 % av pasientene.

Alopesi: Alopesi ble rapportert hos cirka 3 % av alle pasienter som ble behandlet med monoterapiregimet, de fleste tilfellene var av grad 1.

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

Allergiske reaksjoner: I kliniske studier ble det rapportert om overfølsomhet hos 2 % av pasientene som ble behandlet med trabektedin enten alene eller i kombinasjon med PLD, og nesten alle disse tilfellene var av alvorlighetsgrad 1 eller alvorlighetsgrad 2.

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

Ekstravasasjon og vevsnekrose: Ved overvåking etter markedsføring er det rapportert om noen få tilfeller av ekstravasasjon av trabektedin med påfølgende vevsnekrose som krever kirurgisk fjerning (se pkt. 4.4).

Septisk sjokk: Tilfeller av septisk sjokk, hvorav noen dødelige, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring, hos pasienter behandlet enten med monoterapi eller kombinasjonsbehandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, ATC-kode: L01CX01.

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

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

Elektrokardiogram (EKG)-undersøkelser

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

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

Effektresultater fra studien ET743-SAR-3007

Endepunkter / Stuidepopulasjon	Trabektedi n	Dakarbazin	Hasard ratio / Odds ratio	p-verdi
Primært endepunkt	n=384	n=193		
Total overlevelse (OS), n (%)	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
Sekundære endepunkter	n=345	n=173		
PFS, (måned; 95 % KI)	4,2	1,5	0,55 (0,44, 0,70)	<0,0001
ORR, n (%); Odds ratio (95 % KI)	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72, 3,2)	0,33
DOR, (måned; 95 % KI)	6,5	4,2	0,47 (0,17, 1,32)	0,14
CBR, n (%); Odds ratio (95 % KI)	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45, 3,7)	<0,0002

Ytterligere effektdata er tilgjengelige fra en randomisert, åpen, multisenter, fase II-studie [JapicCTI-121850] som ble gjennomført hos japanske pasienter med overføringsrelatert sarkom (TRS), der det vanligste var myksoid/rundcellet liposarkom (n=24), synovial sarkom (n=18), mesenkymal kondrosarkom (n=6) og ekstraskjeletal Ewing-sarkom/PNET, alveolar myk vev sarkom, alveolar rhabdomyosarkom og klarcellet sarkom (n=5 hver). Studien vurderte effekten og sikkerheten av trabektedin i motsetning til den beste støttende pleien (BSC) som andrelinje- eller senere behandling for pasienter med avansert TRS som ikke reagerer eller er intolerante mot standard kjemoterapiregime. Pasientene fikk en dose med trabektedin på 1,2 mg/m² som ble anbefalt for japanske pasienter [1,2 mg/m² én gang hver 3. uke (q3wk 24-h)]. Til sammen 76 japanske pasienter deltok i studien, der 73 pasienter ble inkludert i den endelige analysen. Studiens primære endepunkt var PFS, som viste en statistisk betydelig forbedring til fordel for trabektedin mot BSC [HR=0,07; 95 % KI: 0,03–0,16; p<0,0001], med en median PFS i trabektedin-gruppen på 5,6 måneder [95 % KI: 4,1–7,5] og i SSC-gruppen på 0,9 måneder [95 % KI: 0,7–1,0]. De sekundære endepunktene inkluderer objektiv responsanalyse ved bruk av RECIST- og Choi-kriteriet. Bruk av RECIST-kriteriet og ORR blant pasienter behandlet med trabektedin, var 3 (8,1 %; 95 % KI: 1,7–21,9 %) og 0 (0 %, 95 % KI: 0,0–9,7 %) blant pasienter behandlet med den beste støttende pleien, mens CBR var 24 (64,9 %, 95 % KI: 47,5–79,9 %) i motsetning til 0 (0 %, 95 % KI: 0,0–9,7 %), henholdsvis. Bruk av Choi-kriteriet og ORR blant pasienter behandlet med trabektedin, var 4 (10,8 %; 95 % KI: 3,0–25,4 %) og 0 (0 %, 95 % KI: 0,0–9,7 %) blant pasienter behandlet med den beste støttende pleien, mens CBR var 7 (18,9 %, 95 % KI: 8,0–35,2 %) i motsetning til 0 (0 %, 95 % KI: 0,0–9,7 %), henholdsvis.

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

Effektanalyser fra ET743-OVA-301

	Yondelis+PLD	PLD	Hasard/Odds ratio	p-verdi
Progresjonsfri overlevelse				
Uavhengig radiologievaluering, målbar sykdom *	n=328	n=317		
Median PFS (95 % KI) (måneder)	7,3 (5,9–7,9)	5,8 (5,5–7,1)	0,79 (0,65–0,96)	0,0190 ^a
12 måneder PFS-frekvens (95 % KI) (%)	25,8 (19,7–32,3)	18,5 (12,9–24,9)		
Uavhengig onkologievaluering, alle randomiserte	n=336	n=335		
Median PFS (95 % KI) (måneder)	7,4 (6,4–9,2)	5,6 (4,2–6,8)	0,72 (0,60–0,88)	0,0008 ^a
Total overlevelse (endelig analyse - n=522 tilfeller)				
Alle randomiserte	n=337	n=335		
Median OS (95 % KI) (måneder)	22,2 (19,3–25,0)	18,9 (17,1–21,5)	0,86 (0,72–1,02)	0,0835 ^a
Total overlevelse i platina-sensitiv populasjon (endelig analyse n=316 tilfeller)				
	n=218	n=212		
Median OS (95 % KI) (måneder)	27,0 (24,1–31,4)	24,1 (20,9–25,9)	0,83 (0,67–1,04)	0,1056 ^a
Generell responsfrekvens (ORR)				
Uavhengig radiologievaluering, alle randomiserte	n=337	n=335		
ORR (95 % KI) (%)	27,6 (22,9–32,7)	18,8 (14,8–23,4)	1,65 (1,14–2,37)	0,0080 ^b

* Primær effektanalyse

^a Log rank-test

^b Fishers test

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

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

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

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

Det finnes ingen tilgjengelige data som sammenligner Yondelis+PLD med et platinabasert regime hos platina-sensitive pasienter.

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

Pediatrik populasjon

I fase I-II-studien, SAR-2005, ble i alt 50 pediatrike pasienter med rabdomyosarkom, Ewings sarkom eller ikke-rabdomyosarkom bløtvevssarkom inkludert. 8 pasienter ble behandlet med en dose på

1,3 mg/m² og 42 med 1,5 mg/m². Trabektedin ble administrert som en 24-timers intravenøs infusjon hver 21. dag. 40 pasienter kunne evalueres for respons. Det ble observert 1 delvis respons (PR) som ble sentralt bekreftet: samlet responsrate (RR): 2,5 %, KI 95 % (0,1 % – 13,2 %). PR gjaldt en pasient med et alveolært rbdomyosarkom. Responsvarigheten var 6,5 måneder. Det ble ikke observert respons ved Ewings sarkom eller NRSTS [RR: 0 %, KI 95 % (0 % – 30,9 %)]. 3 pasienter oppnådde stabil sykdom (1 med rbdomyosarkom etter 15 sykluser, én med spolcellet sarkom etter 2 sykluser og én med Ewings sarkom etter 4 sykluser.)

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Systemisk eksponering etter intravenøs administrering som en infusjon med konstant hastighet er doseproporsjonal ved doser til og med 1,8 mg/m². Farmakokinetisk profil til trabektedin er konstant med en flerkamret disposisjonsmodell.

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

Spesielle populasjoner

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Selv om populasjonsanalysen ikke viste noe forhold mellom serumkonsentrasjoner av leverenzymmer og plasmaclearance av trabektedin, kan systemisk eksponering for trabektedin være forhøyet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Nøye overvåkning av toksisitet er derfor nødvendig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sukrose

Kaliumdihydrogenfosfat

Fosforsyre (til pH-justering)

Kaliumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Yondelis må ikke blandes eller fortynnes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

60 måneder.

Etter rekonstituering

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

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

Etter fortynning

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Yondelis 0,25 mg

Fargeløst hetteglass av glass (type I) med butylgummipropp med avtrekkbar aluminiumsforssegling som inneholder 0,25 mg trabektedin.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

Yondelis 1 mg

Fargeløst hetteglass av glass (type I) med butylgummipropp med avtrekkbar aluminiumsforssegling som inneholder 1 mg trabektedin.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring av intravenøs infusjon

Yondelis skal rekonstitueres og fortynnes før intravenøs infusjon. Egnet aseptisk teknikk må brukes for å forberede infusjonsoppløsningen (se instruksjoner for rekonstituering og fortynning).

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

Instruksjoner vedrørende rekonstituering

Yondelis 0,25 mg

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

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

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

Yondelis 1 mg

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

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

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

Instruksjoner vedrørende fortynning

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

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

BSA = Body Surface Area

Skal legemidlet administreres via sentralvenøs tilgang, skal riktig mengde av oppløsningen trekkes ut av hetteglasset og tilsettes en infusjonspose med ≥ 50 ml fortynning (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning), slik at konsentrasjonen av trabektedin i rekonstituert infusjonsoppløsning blir $\leq 0,030$ mg/ml.

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

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

Instruksjoner vedrørende håndtering og destruksjon

Yondelis er et cytotoxisk legemiddel mot kreft, og som med andre potensielt toksiske komponenter, må det utvises forsiktighet under håndtering. Prosedyrer for riktig håndtering og destruksjon av cytotoxiske legemidler må følges. Personalet skal ha fått opplæring i riktige teknikker for å rekonstituere og fortynne legemidlet, og må bruke verneutstyr, inkludert maske, briller og hansker ved rekonstituering og fortynning. Gravide må ikke arbeide med dette legemiddelet.

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

Det er ikke observert uforlikeligheter mellom Yondelis og flasker av glass type I, poser og slanger av polyvinylklorid (PVC) og polyetylen (PE), polyisoprenbeholdere og implantable systemer for vaskulær tilgang av titan.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

Yondelis 0,25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. september 2007

Dato for siste fornyelse: 17. september 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Pharma Mar, S.A
Polígono Industrial La Mina
Avda. de los Reyes, 1
E-28770 Colmenar Viejo
Madrid
Spania

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske (kartong) – 0,25 mg hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yondelis 0,25 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trabektedin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 0,25 mg trabektedin.
1 ml rekonstituert oppløsning inneholder 0,05 mg trabektedin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: sukrose, kaliumdihydrogenfosfat, fosforsyre og kaliumhydroksid.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med 0,25 mg trabektedin

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og ytterligere fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum: Vis forsiktighet ved håndtering.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Se pakningsvedlegget for informasjon om oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kast delvis brukte hetteglass og innhold. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Pol. Ind. La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/417/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

2D-strekkode med unik identifikator inkludert.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass – 0,25 mg hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Yondelis 0,25 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trabektedin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,25 mg trabektedin

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske (kartong) – 1 mg hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yondelis 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trabektedin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 1 mg trabektedin.
1 ml rekonstituert oppløsning inneholder 0,05 mg trabektedin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: sukrose, kaliumdihydrogenfosfat, fosforsyre og kaliumhydroksid.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med 1 mg trabektedin

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og ytterligere fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum: Vis forsiktighet ved håndtering.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Se pakningsvedlegget for informasjon om oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kast delvis brukte hetteglass og innhold. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Pol. Ind. La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/417/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

2D-strekkode med unik identifikator inkludert.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass - 1 mg hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Yondelis 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trabektedin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 mg trabektedin

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Yondelis 0,25 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning Yondelis 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning trabektedin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Yondelis er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Yondelis
3. Hvordan du bruker Yondelis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Yondelis
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Yondelis er og hva det brukes mot

Yondelis inneholder virkestoffet trabektedin. Yondelis er et legemiddel mot kreft som virker ved å hindre at kreftcellene formerer seg.

Yondelis brukes til behandling av pasienter med langtkommen bløtvevssarkom, når andre legemidler ikke har hatt effekt eller når disse ikke er egnet for pasienten. Bløtvevssarkom er en ondartet sykdom som starter et sted i bløtvevene, som muskler, fett eller annet vev (slik som brusk eller blodårer).

Yondelis i kombinasjon med pegylert liposomal doksorubicin (PDL: et annet legemiddel mot kreft) brukes til behandling av pasienter med eggstokkreft som har kommet tilbake etter minst 1 tidligere behandling, og ikke er motstandsdyktige for legemidler mot kreft som inneholder platinaforbindelser.

2. Hva du må vite før du bruker Yondelis

Bruk ikke Yondelis

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor trabektedin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- dersom du har alvorlige infeksjoner,
- dersom du ammer,
- dersom du skal få vaksine mot gulfeber.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Yondelis.

Yondelis eller kombinasjon med PLD bør ikke brukes hvis du har alvorlig lever-, nyre- eller hjerteskatte. Informer legen din hvis du har eller mistenker at du har lever-, nyre- eller hjerteproblemer før du starter behandling med Yondelis.

Du må oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart hvis noe av følgende oppstår:

- du får feber, siden Yondelis kan forårsake bivirkninger som påvirker blodet og leveren.
- du fremdeles føler deg kvalm, kaster opp eller ikke klarer å drikke væske og utskiller mindre urin til tross for at du har fått kvalmestillende legemidler.
- du får kraftige muskelsmerter eller svekkelser, da dette kan være tegn på muskelskade (rhabdomyolyse, se pkt. 4).
- du legger merke til at Yondelis-infusjonsvæske lekker ut av blodåren din mens du tilføres midlet, fordi det kan føre til vevsskade og celledød rundt injeksjonsstedet (vevsnekrose, se også pkt. 4), noe som kan kreve kirurgi.
- du får en allergisk reaksjon (overfølsomhet). I dette tilfellet kan du oppleve ett eller flere av følgende symptomer: feber, pustevansker, rødhet eller rødme i huden eller utslett, føle deg uvel (kvalme) eller kaste opp (oppkast, se avsnitt 4).
- hvis du oppdager uforklarlig delvis eller generell hevelse (ødem), med mulig ørhet, svimmelhet eller tørste (lavt blodtrykk). Det kan være tegn på en tilstand (kapillærlekkasjesyndrom) som kan føre til overdreven opphopning av væske i vev, og krever umiddelbar medisinsk vurdering av lege.

Barn og ungdom

Yondelis skal ikke brukes hos barn under 18 år med pediatriske sarkomer.

Andre legemidler og Yondelis

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du må ikke bruke Yondelis hvis du skal vaksineres mot gulfeber, og det anbefales ikke at du bruker Yondelis hvis du skal få en vaksine som inneholder partikler av levende virus. Effekten av legemidler som inneholder fenytoin (mot epilepsi), kan bli redusert hvis de gis sammen med Yondelis, og dette anbefales derfor ikke.

Hvis du bruker noen av følgende legemidler mens du behandles med Yondelis, må du overvåkes nøye da effekten av Yondelis blir:

- redusert (f.eks. legemidler som inneholder rifampicin (mot bakterieinfeksjoner), fenobarbital (mot epilepsi) eller johannesurt (*Hypericum perforatum*, en urtemedisin mot depresjon)) eller
- økt (f.eks. legemidler som inneholder ketokonazol eller flukonazol (mot soppinfeksjoner), ritonavir (mot humant immunsviktvirus (HIV)-infeksjon), klaritromycin (mot bakterieinfeksjoner), aprepitant (for å forebygge kvalme og oppkast), ciklosporin (hemmer kroppens immunforsvar) eller verapamil (mot høyt blodtrykk og hjertesykdommer)).

Bruken av disse legemidlene sammen med Yondelis bør unngås, hvis mulig.

Hvis du får Yondelis eller kombinasjonen av Yondelis og PLD sammen med et legemiddel som kan føre til lever- eller muskelskade (rhabdomyolyse), kan det hende du må overvåkes nøye, da det kan være økt risiko for lever- eller muskelskade. Legemidler som inneholder statiner (til senkning av kolesterolnivåene og forebygging av hjerte-karsykdom), er eksempler på legemidler som kan føre til muskelskade.

Inntak av Yondelis sammen med alkohol

Alkoholinntak bør unngås under behandling med Yondelis da det kan skade leveren.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Yondelis skal ikke brukes under graviditet. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Fruktbare (fertile) kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling og i 3 måneder etter behandling med Yondelis.

Informér legen din omgående hvis en graviditet skulle oppstå. Yondelis kan forårsake genetisk skade hos barnet, og genetisk rådgivning anbefales derfor.

Amming

Yondelis skal ikke gis til pasienter som ammer. Du må derfor slutte å amme før du starter behandlingen, og du må ikke begynne å amme før legen din har bekreftet at det er trygt å gjøre dette.

Fertilitet

Sikker prevensjon må brukes av menn som får Yondelis, og i 5 måneder etter avsluttet behandling.

Pasienter må innhente råd om oppbevaring av egg og sæd før behandlingen på grunn av risikoen for varig sterilitet som følge av behandlingen med Yondelis.

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

Kjøring og bruk av maskiner

Under behandling med Yondelis kan du føle deg trett (fatigue) og oppleve svakhet. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du har noen av disse bivirkningene.

Yondelis inneholder kalium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (39 mg) kalium per hetteglass, dvs. så godt som kaliumfritt.

3. Hvordan du bruker Yondelis

Yondelis gis under overvåkning av lege som har erfaring med bruk av kjemoterapi. Legemiddelet skal kun gis av kvalifiserte onkologer eller annet helsepersonell som har spesialkompetanse innen administrering av cytotoksiske legemidler (kreftelegemidler).

Ved behandling av bløtvevssarkom er vanlig dose 1,5 mg/m² kroppsoverflate. I hele behandlingsperioden vil legen følge deg nøye og finne den best egnede doseringen av Yondelis til deg. Den anbefalte dosen hos japanske pasienter er lavere enn den vanlige dosen for andre raser, og er 1,2 mg/m² av kroppens overflateområde.

Ved behandling av eggstokkreft er vanlig dose 1,1 mg/m² kroppsoverflate etter administrasjon av 30 mg/m² kroppsoverflate av PLD.

Før du får Yondelis, rekonstitueres det og fortynnes til intravenøs bruk. Hver gang du får Yondelis ved behandling av bløtvevssarkom, vil det ta ca. 24 timer før hele oppløsningen er kommet inn i blodet. Ved eggstokkreft tar behandlingen 3 timer.

For å unngå irritasjon på injeksjonsstedet anbefales det at Yondelis gis gjennom et sentralt venekateter.

Før og, ved behov, under behandling med Yondelis, vil du få et legemiddel som beskytter leveren din og reduserer faren for kvalme og oppkast.

Du får en infusjon hver tredje uke, selv om legen din av og til kan anbefale å utsette dosen for å sikre at du får den best egnede dosen med Yondelis.

Varigheten av hele behandlingsperioden vil avhenge av utviklingen din og hvor bra du føler deg. Legen vil fortelle deg hvor lenge behandlingen din vil vare. Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet eller kombinasjonen med PLD forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Be legen din forklare nærmere hvis du er usikker på hva bivirkningene under er.

Alvorlige bivirkninger forårsaket av behandling med Yondelis alene:

Svært vanlige: forekommer hos flere enn 1 av 10 personer

- Du kan få økt mengde i blodet av det gule fargestoffet bilirubin som kan gi gulsott (gulhet i huden, slimhinner og øyne).
- Legen din vil be om regelmessige blodprøver for å påvise eventuelle forandringer i blodet.
- Legen kan i noen tilfeller måtte ta blodprøver for å unngå at du utvikler muskelskade (rhabdomyolyse). I svært alvorlige tilfeller kan dette føre til nyresvikt. *Hvis du får kraftige muskelsmerter eller svekkelse, må du oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.*

Vanlige: forekommer hos opptil 1 av 10 personer

- Du kan få feber. *Hvis kroppstemperaturen din stiger, må du søke medisinsk hjelp umiddelbart.*
- Du kan også få rygg-, muskel- og leddsmerter. Det kan være skade på nervene som kan føre til muskelsmerter, svakhet og nummenhet. Du kan få en generell hevelse eller hevelse i armer og bein og en krypende følelse i huden.
- Du kan få en reaksjon på injeksjonsstedet. Yondelis-infusjonsvæske kan lekke ut av venen (blodåren) din mens du tilføres midlet. Det kan føre til vevsskade og celledød rundt injeksjonsstedet (vevsnekrose, se også pkt. 2 "Advarsler og forsiktighetsregler"), noe som kan kreve kirurgi.

Mindre vanlige: forekommer hos opptil 1 av 100 personer

- Du kan oppleve pustevansker, uregelmessig hjerterytme, redusert urinmengde, plutselig endring i mental tilstand, områder med flekkete hud, ekstremt lavt blodtrykk forbundet med unormale

laboratorieprøver (reduksjon i antall blodplater). Hvis du opplever noen av disse symptomene, **må du oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.**

- Du kan oppleve uforklarlig delvis eller generell hevelse (ødem), med mulig ørhet, svimmelhet eller tørste (lavt blodtrykk). Det kan være tegn på en tilstand (kapillærlekkasjesyndrom) som kan føre til overdreven opphopning av væske i vev. Hvis du opplever noen av disse symptomene, **må du oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.**

Sjeldne: forekommer hos opptil 1 av 1000 personer

- Du kan oppleve gulhet i huden og øyeeplene (gulsott), smerter i øvre høyre område av magen (abdomen), kvalme, oppkast, føle deg uvel, ha problemer med konsentrasjonen, desorientering eller forvirring, søvnighet. Disse symptomene kan være tegn på at leveren ikke er i stand til å virke som den skal. Hvis du opplever noen av disse symptomene, **må du oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.**
- Du kan oppleve feber, pustevansker, rødhet eller rødme i huden eller utslett, føle deg uvel (kvalm) eller kaste opp.

Svært sjeldne: forekommer hos opptil 1 av 10 000 personer eller Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

- Du kan oppleve at Yondelis-infusjonsvæske lekker ut av venen (ekstravasasjon) når du blir gitt legemidlet. Du vil deretter oppleve litt rødhet, opphovning, kløe og ubehag på injeksjonsstedet. Hvis du får noen av disse symptomene, **må du kontakte sykepleier eller lege umiddelbart.**

Dette kan føre til at vevscellene rundt injeksjonsstedet blir skadet eller dør (vevsnekrose), som kan kreve kirurgi.

Det er mulig at noen av symptomene på ekstravasasjon ikke blir synlige før flere timer etter de oppsto. Det kan oppstå blemmer, avskalling og mørkfarging av huden på injeksjonsstedet. Det er mulig det tar noen dager før omfanget av vevsskaden blir synlig. Hvis du opplever noen av disse symptomene, **må du oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.**

Andre mindre alvorlige bivirkninger:

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 pasienter)

- Du kan oppleve:
 - tretthet (fatigue)
 - kortpustethet (dyspné)
 - at du lettere får blåmerker
 - at du blør neseblod
 - at du er mer utsatt for infeksjoner. En infeksjon kan også føre til feber.

Hvis du får noen av disse symptomene, må du kontakte lege umiddelbart.

- Du kan også miste appetitten, bli kvalm eller kaste opp, og få forstoppelse. *Hvis du fremdeles føler deg kvalm, kaster opp eller ikke klarer å drikke væske og utskiller mindre urin til tross for at du har fått kvalmestillende legemidler, må du oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.*
- Du kan oppleve hodepine og svakhet.

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 pasienter):

- Du kan få diaré, væsketap fra kroppen, betennelse i munnen (stomatitt), smerter i buken, vekttap, fordøyelsesbesvær og endret smakssans.
- Du kan få hoste.
- Du kan miste hår (alopesi).
- Du kan også oppleve svimmelhet, søvnproblemer, lavt blodtrykk og rødme.

Alvorlige bivirkninger som kan oppstå når du bruker kombinasjonen av Yondelis og PLD:

Når Yondelis brukes i kombinasjon med PLD, er det mer sannsynlig at noen av disse bivirkningene forekommer, og noen kan forekomme i mer alvorlig grad.

Vanlige: forekommer hos opptil 1 av 10 personer

- Du kan også få blodinfeksjoner (nøytropen infeksjon og nøytropen sepsis). Legen din sørger for at det blir tatt blodprøver regelmessig for å oppdage eventuelle unormaliteter i blodet.
- Du kan oppleve synkope, også kalt besvimelse.
- Du kan få svekkelser i ventriklene, hovedpumpekammerne til hjertet (dysfunksjon i venstre ventrikkel), plutselig blokkering i en lungearterie (lungeemboli) eller unormale væskeansamlinger i lungene (lungeødem).

Mindre vanlige: forekommer hos opptil 1 av 100 personer

- Du kan oppleve pustevansker, uregelmessig hjerterytme, redusert urinmengde, plutselig endring i mental tilstand, områder med flekkete hud, ekstremt lavt blodtrykk forbundet med unormale laboratorieprøver (reduksjon i antall blodplater). Hvis du opplever noen av disse symptomene, **må du oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.**
- Du kan oppleve uforklarlig delvis eller generell hevelse (ødem), med mulig ørhet, svimmelhet eller tørste (lavt blodtrykk). Det kan være tegn på en tilstand (kapillærlekkasjesyndrom) som kan føre til overdreven opphopning av væske i vev. Hvis du opplever noen av disse symptomene, **må du oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.**

Sjeldne: forekommer hos opptil 1 til 1000 personer

- Du kan oppleve feber, pustevansker, rødhet eller rødme i huden, eller utslett, føle deg uvel (kvalm) eller kaste opp.
- Du kan få alvorlige muskelsmerter (myalgi), stivhet og muskelsvakhet. Urinen kan bli mørkfarget. Alle symptomene beskrevet tidligere kan være tegn på muskelskader (rhabdomyolyse)

Svært sjeldne: forekommer hos opptil 1 av 10 000 personer eller Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

- Du kan oppleve at Yondelis-infusjon lekker ut av venen (ekstravasasjon) når du blir gitt legemidlet. Du vil deretter oppleve litt rødhet, opphovning, kløe og ubehag på injeksjonsstedet. Hvis du får noen av disse symptomene, **må du kontakte sykepleier eller lege umiddelbart.**

Dette kan føre til at vevsellene rundt injeksjonsstedet blir skadet eller dør (vevskrose), som kan kreve kirurgi.

Det er mulig at noen av symptomene på ekstravasasjon ikke blir synlige før flere timer etter at de oppsto. Det kan oppstå blemmer, avskalling og mørkfarging av huden på injeksjonsstedet. Det er mulig det tar noen dager før omfanget av vevsskaden blir synlig. Hvis du opplever noen av disse symptomene, **må du oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.**

Andre mindre alvorlige bivirkninger

Svært vanlige: forekommer hos flere enn 1 av 10 personer

- Du kan få hånd/fot-syndrom. Det kan vise seg som rød hud i håndflater, på fingre og fotsåler, som senere hovner opp og blir fiolett. Skadene kan enten tørke ut og flasse eller danne blemmer med sår.

Vanlige: forekommer hos opptil 1 av 10 personer

- Du kan få betennelse inne i munnen (hoven og rød slimhinne) som fører til smertefulle sår og munnsår, eller betennelse i mage/tarm-kanalen.
- Du kan få mer hudpigmentering og utslett.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde om bivirkninger kan du bidra til mer informasjon om sikkerheten ved bruk dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Yondelis

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Informasjon om bruksstabilitet av rekonstituerte og fortynnede oppløsninger finnes i delen beregnet på helsepersonell.

Ikke bruk dette legemidlet hvis det har synlige partikler etter rekonstitusjon eller fortynning.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Yondelis

- Virkestoff er trabektedin.
Yondelis 0,25 mg: Hvert hetteglass med pulver inneholder 0,25 mg trabektedin.

Yondelis 1 mg: Hvert hetteglass med pulver inneholder 1 mg trabektedin.

- Andre innholdsstoffer er sukrose, kaliumdihydrogenfosfat, fosforsyre (til pH-justering) og kaliumhydroksid (til pH-justering).

Hvordan Yondelis ser ut og innholdet i pakningen

Yondelis er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Pulveret har en hvit til offwhite farge og leveres i et hetteglass.

Hver eske inneholder 1 hetteglass med 1 mg eller 0,25 mg trabektedin.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Polígono Industrial La Mina
E-28770 Colmenar Viejo (Madrid)
SPANIA

Tlf: +34 91 846 60 00
Faks: +34 91 846 60 01

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettes til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for bruk – tilberedelse, håndtering og destruksjon

Relevante prosedyrer for riktig håndtering og destruksjon av cytotoxiske legemidler skal følges. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoxiske legemidler.

Du skal ha fått opplæring i riktige teknikker for rekonstituering og fortynning av Yondelis eller Yondelis i kombinasjon med PLD, og du skal bruke beskyttelsesklær, inkludert maske, briller og hansker, ved rekonstituering og fortynning. Utsiktet kontakt med hud, øyne eller slimhinner skal behandles omgående med rikelige mengder vann. Du skal ikke håndtere dette legemidlet dersom du er gravid.

Tilberedelse av intravenøs infusjon:

Yondelis skal rekonstitueres og fortynnes ytterligere før infusjon. Se også pkt. 3. *Relevante aseptiske teknikker skal brukes.*

Yondelis skal ikke gis i en blanding med andre legemidler i samme infusjon, med unntak av fortynningsvæske. Det er ikke sett uforlikeligheter mellom Yondelis og flasker av glass type I, poser

av polyvinylklorid (PVC) og polyetylen (PE), polyisoprenbeholdere eller titanimplantater for kartilgangssystemer.

Når Yondelis brukes i kombinasjon med PLD, må intravenøsslagen skylles godt med glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning, etter administrasjon av PLD og før administrasjon av Yondelis. Bruk av andre fortynningsmidler enn glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning, kan forårsake utfelling av PLD. (Se også preparatomtalen for PLD for spesifikke instruksjoner vedrørende håndtering).

Instruksjoner for rekonstituering

Yondelis 0,25 mg/hetteglass: En sprøyte brukes til injeksjon av 5 ml vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset.

Yondelis 1 mg/hetteglass: En sprøyte brukes til injeksjon av 20 ml vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset.

En sprøyte brukes til injeksjon av riktig mengde vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset. Rist hetteglasset til fullstendig oppløsning. Den rekonstituerte oppløsningen er en klar, fargeløs eller svakt gulaktig oppløsning, fri for synlige partikler.

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

Instruksjoner for fortynning

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

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

BSA = Body Surface Area (kroppsoverflate)

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

Hvis sentral venetilgang ikke er mulig, og et perifert venekateter må brukes, skal den rekonstituerte oppløsningen tilsettes i en infusjonspose inneholdende ≥ 1000 ml fortynningsvæske (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning).

Parenterale oppløsninger skal inspiseres visuelt for partikler før intravenøs administrasjon. Når infusjonsvæsken er tilberedt, skal den administreres omgående.

Bruksstabilitet av oppløsningene

Rekonstituert oppløsning

Etter rekonstituering er kjemisk og fysisk stabilitet vist i 30 timer opptil 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerte oppløsningen fortynnes og brukes umiddelbart. Dersom den ikke fortynnes og brukes umiddelbart, er bruker ansvarlig for

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

Fortynnet oppløsning

Etter fortynning er kjemisk og fysisk stabilitet vist i 30 timer opptil 25 °C.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for trabektedin har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Kapillærlekkasjesyndrom (SCLS) er en sjelden tilstand kjennetegnet av gjentatte og uforutsigbare tilfeller av kapillærlekkasje av plasmavæske og proteiner i hele endotelet. Kapillærlekkasjesyndrom (SCLS) kjennetegnes vanligvis av perifert ødem, hypotensjon som tolereres forholdsvis bra, oliguri med akutt prerenal nyresvikt. Hos enkelte pasienter kan et kompartementsyndrom forekomme. SCLS kan være idiopatisk (Clarksons syndrom) eller sekundær til flere tilstander og behandlinger. Sekundær SCLS skyldes hovedsakelig maligne hematologiske sykdommer, virusinfeksjoner og behandlinger som kjemoterapi og terapeutiske vekstfaktorer.

Basert på en samlet gjennomgang av mistenkte SCLS-tilfeller foreligger det bevis som antyder en årsakssammenheng mellom SCLS og bruk av trabektedin. En samlet gjennomgang av 102 mistenkte SCLS-tilfeller utført av en uavhengig ekspertkomité konkluderte med at SCLS ble ansett som mulig i 48 tilfeller (definert som et behov for mer informasjon for å kunne ekskludere eller bekrefte at diagnosekriterier ble oppfylt); SCLS ble ansett som sannsynlig (definert som en svært sterk klinisk mistanke) i 14 tilfeller (alle fra kliniske forsøk eller oppfordrede kilder). Årsakssammenheng ble vurdert som tvilsom i 3 av disse tilfellene, og i det minste mulig i de resterende 11 tilfellene.

Derfor, i lys av dataene som ble fremlagt i den gjennomgatte sikkerhetsoppdateringsrapporten, vurderte PRAC det som nødvendig å oppdatere produktinformasjonen for legemidler som inneholder trabektedin.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for trabektedin mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder trabektedin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).