

BILAGA 1
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Yondelis 0,25 mg

Yondelis 0,25 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Yondelis 1 mg

Yondelis 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Yondelis 0,25 mg

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 0,25 mg trabektedin.

En ml rekonstituerad lösning innehållande 0,05 mg trabektedin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 2 mg kalium och 0,1 g sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Yondelis 1 mg

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 1 mg trabektedin.

En ml rekonstituerad lösning innehållande 0,05 mg trabektedin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 8 mg kalium och 0,4 g sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Yondelis 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.

Yondelis i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) är indicerat för behandling av patienter med återfall av platinumkänslig äggstockscancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Yondelis 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 Yondelis 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 skall ges kortikosteroider, t.ex. 20 mg dexametason, intravenöst 30 minuter före administrering av PLD (i kombinationsbehandling) eller Yondelis (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 Yondelis:

- 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 skall 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 baseline-kriterierna 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 > ULN och/eller alkalisk fosfatas > 2,5 x ULN
- Förhöjda aminotransferasvärden (ASAT eller ALAT) > 2,5 x ULN (monobehandling) eller >5 x ULN (kombinationsbehandling), som inte återgått till normalvärdet efter dag 21
- Biverkningar av grad 3 eller 4 (t.ex. illamående, kräkningar, utmattningströtthet)

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

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

	Mjukdelssarkom	Äggstockscancer	
	Yondelis	Yondelis	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. Yondelis 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

Yondelis bör inte ges till barn under 18 års ålder med pediatrika sarkom på grund av betänkligheter som rör effekten (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

Inga studier har utförts med angiven regim på patienter med leverdysfunktion. Därför finns det inga data för rekommendation av lägre startdos på patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet bör emellertid iaktas för dessa patienter och dosjusteringar kan vara nödvändiga eftersom systemisk exponering troligtvis ökar liksom risken för levertoxicitet. Patienter med förhöjda bilirubinvärden får inte behandlas med Yondelis (se 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 Yondelis inte användas på denna patientgrupp (se avsnitt 4.4). Vid beaktande av trabektedins 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 rekonstitution 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 Yondelis. Eftersom systemisk exponering för trabektedin troligtvis ökar p.g.a. försämrad leverfunktion och därmed också risken för hepatotoxicitet måste patienter med kliniskt relevanta leversjukdomar övervakas noga och dosen justeras vid behov. Patienter med förhöjda bilirubinvärden får inte behandlas med trabektedin (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance måste kontrolleras före och under behandlingen. Yondelis 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 Yondelis-terapi. En fullständig blodkroppsräkning, med differential- och trombocyträkning, måste genomföras vid baseline, 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 understödjande behandling startas omedelbart.

Yondelis får inte administreras till patienter med baseline-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 skall administreras antiemetisk profylax med kortikosteroider som t.ex. dexametason (se avsnitt 4.2).

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

Trabektedin 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 Yondelis skall utsättas tills patienten återhämtat sig fullständigt.

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

Avvikelser i leverfunktionstest (LFT)

Reversibla akuta ökning av aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) har rapporterats hos de flesta patienterna. Yondelis får inte användas på patienter med förhöjt bilirubin. Patienter med förhöjt ASAT, ALAT och alkalisk fosfatas mellan omgångarna kan behöva en dosreduktion (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

Det rekommenderas att övervaka patienter med avseende på kliniska sjukdomstecken eller symtom från hjärtat. Det rekommenderas också att övervaka vänsterkammarejektionsfraktion vid baslinjen och regelbundet under behandlingen, särskilt hos patienter som löper risk att drabbas av kardiomyopati efter tidigare exponering för antracykliner, eller patienter med symtom på försämrad hjärtfunktion.

Kapillärläckagesyndrom (CLS)

Fall av misstänkt kapillärläckagesyndrom (CLS) har rapporterats med trabektedin. 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 Yondelis 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 iaktas 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 effektiva preventivåtgärder under behandlingen och under 3 månader därefter. I händelse av graviditet skall behandlande läkare omedelbart informeras (se avsnitt 5.3). Män i fertil ålder måste använda effektiva preventivåtgärder under behandlingen och under 5 månader därefter (se avsnitt 4.6).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per injektionsflaska, d.v.s. är i stort sett "kaliumfritt".

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 genomförts 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 1-interaktionsstudier in vivo har bekräftat trender mot ökad och minskad trabektedinexponering vid administrering med ketoconazol respektive rifampicin.

När ketoconazol administrerades samtidigt med trabektedin, ökade plasmaexponeringen av trabektedin med cirka 21 % för C_{max} och 66 % för AUC, men inga farhågor runt säkerhet identifierades. Noggrann kontroll med avseende på toxicitet krävs hos patienter som får trabektedin i kombination med 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 skall undvikas under behandling med trabektedin p.g.a. läkemedlets hepatotoxiska egenskaper (se avsnitt 4.4).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Kvinnor i fertil ålder

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivåtgärder under behandlingen och under 3 månader därefter. I händelse av graviditet skall 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 effektiva preventivåtgärder 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 Yondelis.

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. Utmattning 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

Om inget annat anges baseras följande säkerhetsprofil för Yondelis på utvärderingen av kliniska prövningar på patienter, som behandlats med rekommenderade behandlingsregimer för båda indikationerna.

De flesta patienter, som behandlas med Yondelis, kan förväntas få biverkningar i någon grad (91 % i monobehandling och 99 % 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 0,9 % 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

Frekvensen för de rapporterade biverkningarna nedan är klassificerade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tabellen nedan visar rapporterade biverkningar hos ≥ 1 % av patienterna, som behandlats med rekommenderad regim för mjukdelssarkom ($1,5\text{ mg/m}^2$, 24-timmarsinfusion var tredje vecka) i enlighet med MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) standardklassificering av organsystem. Både biverkningar och laboratorievärden har använts för framtagande av frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkningar som rapporterats hos ≥ 1 % av patienterna med mjukdelssarkom vid kliniska prövningar
Infektioner och infestationer	Vanliga Infektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga Neutropeni* (grad 3 = 26 %, grad 4 = 24 %), trombocytopeni* (grad 3 = 11 %, grad 4 = 2 %), anemi* (grad 3 = 10 %, grad 4 = 3 %), leukopeni* Vanliga Febril neutropeni
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga Anorexi (grad 3-4 < 1 %) Vanliga Uttorkning, minskad aptit, hypokalemi
Psykiska störningar	Vanliga Insomnia
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga Huvudvärk Vanliga Perifer sensorisk neuropati, dysgeusi, yrsel, parestesi
Blodkärl	Vanliga Hypotension, rodnad Mindre vanliga Kapillärläckagesyndrom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga Dyspné (grad 3-4 = 2 %), hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Kräkningar (grad 3-4 = 6,5 %), illamående (grad 3-4 = 6 %), förstoppning (grad 3-4 < 1 %) Vanliga Diarré (grad 3-4 < 1 %), stomatit (grad 3-4 < 1 %), magsmärta, dyspepsi, övre buksmärta
Lever och gallvägar	Mycket vanliga Hyperbilirubinemi* (grad 3 = 1 %), förhöjda nivåer av alaninaminotransferas* (grad 3 = 38 %, grad 4 = 3 %), förhöjda nivåer av aspartataminotransferas* (grad 3 = 44 %, grad 4 = 7 %), ökat alkalisk fosfatas i blodet*, ökat gamma-glutamyltransferas*

Organsystem	Biverkningar som rapporterats hos ≥ 1 % av patienterna med mjukdelssarkom vid kliniska prövningar
Hud och subkutan vävnad	Vanliga Alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga Myalgi, artralgi, ryggsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Utmattning (grad 3-4 = 9 %), asteni (grad 3-4 = 1 %) Vanliga Pyrexia, ödem, perifert ödem, reaktion vid injektionsstället
Undersökningar	Mycket vanliga Förhöjt blodkreatinfosfokinas* (grad 3-4 = 4 %), förhöjt blodkreatinin*, sänkt blodalbumin* Vanliga Viktminskning

* Från laboratoriedata

Tabellen nedan anger frekvensen och svårighetsgraden för oönskade effekter eventuellt relaterade till studieläkemedlet och inrapporterat för ≥ 5 % av patienterna med äggstockscancer som randomiserats att få Yondelis 1,1 mg/m²/PLD 30 mg/m² i huvudstudien ET743-OVA-301. Både biverkningar och laboratorievärden har använts. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som rapporterats hos ≥ 5 % av patienterna vid klinisk prövning ET743-OVA-301					
Organsystem	Frekvens	Händelse	Yondelis+PLD n=333		
			Alla grader (%)	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni*	91,6	29,7	42,3
		Leukopeni*	94,9	44,7	17,7
		Anemi*	94,9	12,9	5,7
		Trombocytopeni*	63,7	12,3	10,8
	Vanliga	Febril neutropeni*	6,9	4,5	2,4
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Anorexi	28,8	2,1	
	Vanliga	Hypokalemi	6,3	2,1	
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk	6,6	0,3	
		Dysgeusi	5,4	0,3	
Blodkärl	Mindre vanliga	Kapillärläckagesyndrom			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné	6,6	0,3	
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående	70,9	8,7	
		Kräkningar	51,7	9,9	0,3
		Förstoppning	20,4	0,9	
		Stomatit	19,2	0,9	
		Diarré	17,1	2,1	
	Vanliga	Buksmärta	9,3	0,6	
		Dyspepsi	7,5	0,3	

Biverkningar som rapporterats hos ≥ 5 % av patienterna vid klinisk prövning ET743-OVA-301					
Organsystem	Frekvens	Händelse	Yondelis+PLD n=333		
			Alla grader (%)	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Hyperbilirubinemi*	(25,2)	(0,3)	
		Förhöjda nivåer av alaninaminotransferas*	96,1	45,6	4,5
		Förhöjda nivåer av aspartataminotransferas*	89,5	12,0	1,8
		Ökat alkaliskt fosfatas i blodet*	61,3	1,5	
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Palmar-plantar erythrodysestesi syndrom	24	3,9	
	Vanliga	Alopeci	12		
		Utslag	8,1		
		Hyperpigmenterad hud	5,4		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Utmattning	42,3	5,7	0,3
		Asteni	15,3	1,2	
		Mukosal inflammation	11,4	2,1	
		Pyrexia	10,2	0,9	
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodkreatin-fosfokinas*	22,0	0,9	0,9

* Från laboratoriedata

Följande reaktioner finns inrapporterade med en frekvens under 5 % i kombinationsarmen men anges här för klinisk relevans: neutropen infektion (< 1 %), neutropen sepsis (< 1 %), pancytopeni (1,8 %), benmärgssvikt (1,5 %), granulocytopeni (1,5 %), dehydrering, insomnia, perifer sensorisk neuropati, synkope, vänsterkammardysfunktion (< 1 %), lungembolism (1,2 %), lungödem (< 1 %), hosta, hepatotoxicitet (< 1 %), förhöjt gamma-glutamyltransferas, förhöjt bilirubinkonjugat, muskuloskeletal smärta, myalgi, förhöjt blodkreatinin, ödem/perifert ödem, reaktioner vid kateterns plats.

I Yondelis+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 baseline 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:

Övergående förhöjda värden av grad 3 för aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) påvisades hos 38 % och 44 % av patienterna och förhöjda värden av grad 4 hos 3 % respektive 7 % av patienterna. 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.

Analysen 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

Förhöjt CPK och rabdomyolys: Förhöjt CPK av någon grad observerades hos 23-26 % av patienterna i båda regimerna. Förhöjt CPK i samband med rabdomyolys rapporterades hos färre än 1 % av patienterna.

Alopeci: Alopeci rapporterades hos ca 3 % av patienter, som behandlats med monobehandlingsregimen, av vilka större delen fick alopeci av grad 1.

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.

Allergiska reaktioner: Vid kliniska prövningar rapporterades överkänslighet hos 2 % av patienterna som fick trabektedin som monoterapi eller i kombination med PLD, av vilka de flesta var av svårighetsgrad 1 eller 2.

Erfarenheten av läkemedel som redan släppts ut på marknaden är 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 4.4).

Extravasering och vävnadsnekros: Under övervakning efter det att läkemedlet släppts ut på marknaden har ett fåtal fall av extravasering av trabektedin med efterföljande vävnadsnekros som krävt debridering rapporterats (se avsnitt 4.4).

Septisk chock: Sällsynta fall av septisk chock, varav några med dödlig utgång, har rapporterats vid kliniska studier samt efter det att produkten släppts ut på marknaden, hos patienter som behandlats med monoterapi eller kombinationsterapi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet har godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

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

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

Ytterligare effektdata finns tillgängliga från 3 ”single-arm” fas II-prövningar med liknande patientgrupper som behandlats med samma 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 STS (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 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 (months; 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 (=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 % KI: 0,03-0,16;p<0,0001], med en median-PFS i trabektingruppen på 5,6 månader [95 % KI: 4,1-7,5] och i BSC-gruppen på 0,9 månader [95 % KI: 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 % KI: 1,7, 21,9 %) och 0 (0 %, 95 % KI: 0,0-9,7 %) bland patienterna som behandlades med bästa understödjande behandling, medan CBR var 24 (64,9 %, 95 % KI: 47,5-79,9 %) jämfört med 0 (%, 95 % KI: 0,0-9,7 %). Med användning av CHOI-kriterierna var ORR bland de trabektedin-behandlade patienterna 4 (10,8 %; 95 % KI: 3,0-25,4 %) och 0 (0 %, 95 % KI: 0,0-9,7 %) bland patienterna som behandlades med bästa understödjande behandling, medan CBR var 7 (18,9 %, 95 % KI: 8,0-35,2 %) jämfört med 0 (0 %, 95% KI: 0,0-9,7 %).

Effekten av Yondelis/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 (riskratio=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

	Yondelis+PLD	PLD	Risk-/oddsratio	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, alla 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 platinumkänslig 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 Yondelis+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 Yondelis+PLD och 63 % i PLD-armen) var median-PFS 9,7 månader i Yondelis+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 Yondelis+PLD-kombinationen jämfört med endast PLD mer uttalad för patienter med PFI ≥6 månader (platinumkänslig 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 Yondelis+PLD berodde inte på effekten av efterföljande behandlingar, vilken var välbalanserad mellan de båda behandlingsarmarna.

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

Det finns inga data som jämför Yondelis+PLD med en platinumbaserad regim på platinumkänsliga 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 % CI 95 % (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 % CI 95 % (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/embolism.

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

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 ^{14}C -märkt trabektedin indikerar att nedsatt njurfunktion har liten påverkan på elimineringen av trabektedin eller dess metaboliter.

Nedsatt leverfunktion

Även om populationsanalysen inte visade någon korrelation mellan leverenzymkoncentration i serum och plasmaclearance för trabektedin, kan systemisk exponering för trabektedin vara ökad hos patienter med nedsatt leverfunktion. Noggrann monitorering med avseende på toxicitet är därför nödvändig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Effekterna av trabektedin på hjärtkärll- 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 $1500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 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 öknings vid leverfunktionstest, hepatocellulär degeneration, intestinal epitelnekros och svåra lokala reaktioner vid injektionsstället. Njurtoxikologiska fynd observerades vid toxicitetsstudier (inkluderande flera behandlingscykler) på apor. Dessa fynd var sekundära till svåra lokala reaktioner vid administreringsstället och det är därför osäkert om man kan tillskriva dessa till trabektedin. Försiktighet skall dock iaktas vid tolkning av dessa renala fynd. Det går inte att utesluta behandlingsrelaterad toxicitet.

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros

Kaliumdivätefosfat

Fosforsyra (för pH-justering)

Kaliumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Yondelis får inte blandas eller spädas med andra läkemedel, förutom de som anges i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade flaskor:

60 månader.

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 späds 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, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Yondelis 0,25 mg

Färglös injektionsflaska av typ I glas med en propp av butylgummi täckt med en aluminiumförslutning som innehåller 0,25 mg trabectedin.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

Yondelis 1 mg

Färglös injektionsflaska av typ I glas med en propp av butylgummi täckt med en aluminiumförslutning som innehåller 1 mg trabektedin.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning för intravenös infusion

Yondelis 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 Yondelis. 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

Yondelis 0,25 mg

Varje injektionsflaska innehållande 0,25 mg trabektedin 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 skall 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 trabektedin. Den kräver ytterligare spädning och är endast avsedd för engångsbruk.

Yondelis 1 mg

Varje injektionsflaska innehållande 1 mg trabektedin 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 skall 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 trabektedin. 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 trabektedin 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 skall inspekteras visuellt för förekomst av partiklar före administrering. När infusionen är färdigställd ska den administreras omedelbart.

Anvisningar för hantering och destruktion

Yondelis 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 Yondelis och flaskor av typ I-glas, polyvinylklorid (PVC) och polyetenpåsar (PE) och -slangar, behållare av polyisopren eller implanterbara kärlaccesssystem av titan.

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Yondelis 0,25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 september 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 17 september 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan (RMP)**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong - 0,25 mg injektionsflaska

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Yondelis 0,25 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Trabectedin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 0,25 mg trabectedin.
1 ml rekonstituerad lösning innehåller 0,05 mg trabectedin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: sackaros, kaliumdivätefosfat, fosforsyra och kaliumhydroxid.
Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
1 injektionsflaska 0,25 mg trabectedin

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter rekonstituering och ytterligare utspädning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum: Hanteras med försiktighet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. För förvaring av läkemedlet efter rekonstituering och spädning, se bipacksedeln.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera oanvänt läkemedel och avfall i enlighet med lokala riktlinjer.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/417/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Etikett till injektionsflaska - 0,25 mg injektionsflaska

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Yondelis 0,25 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Trabektedin
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,25 mg trabektedin

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong - 1 mg injektionsflaska

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Yondelis 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Trabektedin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 1 mg trabektedin.
1 ml rekonstituerad lösning innehåller 0,05 mg trabektedin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: sackaros, kaliumdivätefosfat, fosforsyra och kaliumhydroxid.
Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
1 injektionsflaska 1 mg trabektedin

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter rekonstituering och ytterligare utspädning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum: Hanteras med försiktighet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. För förvaring av läkemedlet efter rekonstituering och spädning, se bipacksedeln.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera oanvänt läkemedel och avfall i enlighet med lokala riktlinjer.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/417/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receiptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Etikett till injektionsflaska - 1 mg injektionsflaska

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Yondelis 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Trabectedin
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 mg trabectedin

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Yondelis 0,25 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Yondelis 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Trabektedin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Yondelis är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Yondelis
3. Hur du använder Yondelis
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Yondelis ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Yondelis är och vad det används för

Yondelis innehåller den aktiva substansen trabektedin. Yondelis är ett cancerläkemedel som verkar genom att hindra tumörcellerna från att föröka sig.

Yondelis används för att behandla patienter med framskridet mjukdelssarkom, när tidigare läkemedelsbehandling inte har varit framgångsrik eller inte har varit lämplig för patienten. Mjukdelssarkom är en malign (elakartad) sjukdom som börjar någonstans i kroppens mjukdelar, såsom muskler, fett eller andra vävnader (exempelvis brosk eller kärl).

Yondelis i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD: ett annat cancerläkemedel) används för behandling av patienter med äggstockscancer, som återkommit efter minst 1 tidigare behandling och inte är resistent mot cancerläkemedel som innehåller platinumföreningar.

2. Vad du behöver veta innan du använder Yondelis

Använd inte Yondelis

- om du är allergisk mot trabektedin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har någon allvarlig infektion
- om du ammar
- om du kommer att få vaccin mot gula febern.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Yondelis.

Yondelis eller dess kombination med PLD ska inte användas om du har en allvarlig lever-, njur- eller hjärtskada. Tala om för din läkare om du vet eller misstänker att du har lever-, njur- eller hjärtproblem innan du påbörjar behandling med Yondelis.

Sök omedelbart medicinsk vård om något av följande inträffar:

- Du får feber, eftersom Yondelis kan ge biverkningar som påverkar blod och lever.
- Om du mår illa, kräks eller inte kan dricka något och därför inte kissar så ofta, trots att du fått medel mot illamående.
- Om du får svår muskelvärk eller -svaghet, eftersom det kan vara ett tecken på skada på musklerna (rabdomyolys); se avsnitt 4).
- Om du märker att Yondelis infusion läcker ut från venen under tiden du får den. Det kan medföra att vävnadscellerna runt injektionsstället skadas och dör (vävnadsnekros, se även avsnitt 4), vilket kan kräva kirurgi.
- Om du får en allergisk reaktion (överkänslighet). I detta fall kan du få ett eller fler av följande sjukdomstecken: feber, svårighet att andas, hudrodnad, blodvallningar eller utslag, känsla av illamående (kvaljningar) eller illamående (kräkningar; se avsnitt 4).
- Om du upptäcker oförklarlig delvis eller allmän svullnad (ödem), med eventuell omtöcknadskänsla, yrsel eller törst (lågt blodtryck). Det kan vara tecken på ett tillstånd (kapillärläckagesyndrom) som kan leda till överdriven ansamling av vätska i vävnaden, och behöver snabb läkarbedömning.

Barn och ungdomar

Yondelis bör inte ges till barn under 18 års ålder med pediatrika sarkom.

Andra läkemedel och Yondelis

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Du får inte använda Yondelis om du ska få gula febern-vaccin och det är inte lämpligt att ta Yondelis om du får ett vaccin som innehåller levande viruspartiklar. Effekten hos läkemedel som innehåller fenytoin (mot epilepsi) kan minskas om den ges tillsammans med Yondelis och samtidig behandling är därför inte lämplig.

Om du tar något av följande läkemedel under din behandling med Yondelis behöver du kontrolleras noga eftersom det kan medföra att effekterna av Yondelis:

- minskar (exempelvis om du tar läkemedel som innehåller rifampicin (för bakterieinfektioner), fenobarbital (mot epilepsi) eller johannesört (*Hypericum perforatum*, en örtmedicin mot nedstämdhet)), eller
- ökar (exempelvis om du tar läkemedel som innehåller ketoconazol eller fluconazol (för svampinfektioner), ritonavir (mot infektion med humant immunbristvirus (HIV)), klaritromycin (för bakterieinfektioner), aprepitant (för att förhindra illamående och kräkningar), ciklosporin (hämmar kroppens immunsystem) eller verapamil (mot högt blodtryck och hjärtbesvär)).

Användning av dessa läkemedel tillsammans med Yondelis ska därför om möjligt undvikas.

Om du får Yondelis eller kombinationen Yondelis+PLD tillsammans med ett läkemedel som kan orsaka skada på levern eller musklerna (rabdomyolys), kan du behöva kontrolleras noga, eftersom det kan finnas en ökad risk för lever- eller muskelskada. Läkemedel som innehåller statiner (för att sänka

kolesterolnivåerna och förhindra hjärtkärlsjukdom) är exempel på läkemedel som kan orsaka muskelskada.

Yondelis med alkohol

Alkoholkonsumtion ska undvikas under behandling med Yondelis eftersom detta kan skada levern.

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

Yondelis ska inte användas under graviditet. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivåtgärder under behandlingen och under 3 månader därefter.

I händelse av graviditet måste du tala om det för din läkare omedelbart och genetisk rådgivning rekommenderas eftersom Yondelis kan orsaka genetisk skada.

Amning

Yondelis får inte ges till patienter som ammar. Därför måste du sluta amma innan du påbörjar behandlingen och du får inte börja amma igen förrän din läkare har bekräftat att du utan risk kan göra det.

Fertilitet

Fullgod preventivmetod måste användas av fertila män under 5 månader efter avslutad behandling.

Patienter bör få råd om konservering av ägg eller sperma före behandling eftersom det finns risk för permanent infertilitet p.g.a. behandlingen med Yondelis.

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

Körförmåga och användning av maskiner

Under behandling med Yondelis kan du känna dig trött och drabbas av kraftlöshet. Du ska inte köra bil eller använda maskiner om du drabbas av någon av dessa biverkningar.

Yondelis innehåller kalium

Detta läkemedel innehåller kalium, mindre än 1 mmol (39 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

3. Hur du använder Yondelis

Yondelis ges under övervakning från en läkare med erfarenhet av kemoterapi. Administreringen får endast utföras av utbildade onkologer eller annan vårdpersonal, som är specialutbildad på administrering av cellgifter.

För behandling av mjukdelssarkom är dosen vanligtvis 1,5 mg/m² kroppsytta. Under hela behandlingsperioden kommer din läkare att noga följa dig med kontroller och bestämma den dosering av Yondelis som är lämpligast för dig. Den rekommenderade dosen till japanska patienter är lägre än den vanliga dosen för alla andra etniciteter och är 1,2 mg/m² kroppsytta.

För behandling av äggstockscancer är normaldosen 1,1 mg/m² kroppsytta efter administrering av 30 mg/m² kroppsytta av PLD.

Innan du får Yondelis bereds och späds medicinen för intravenös användning. Varje gång du får Yondelis för mjukdelssarkom tar det omkring 24 timmar för all lösningen att gå ut i blodet. Behandlingen av äggstockscancer tar tre timmar.

För att undvika irritation på injektionsstället rekommenderas att Yondelis ges till dig via en central venös infart.

Du kommer att få en annan medicin före behandlingen och vid behov även under behandlingen med Yondelis för att skydda levern och minska risken för illamående och kräkningar.

Du får infusionen var tredje vecka även om läkaren ibland rekommenderar dosfördröjning för att säkerställa att du får den Yondelisdos som är bäst för dig.

Behandlingsperiodens totala längd beror på hur ditt tillstånd utvecklas och hur du mår. Din läkare kommer att tala om för dig hur lång behandlingen blir. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta din läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel eller dess kombination med PLD orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Om du är osäker på vad biverkningarna nedan innebär, bör du be din läkare förklara dem för dig mera ingående.

Allvarliga biverkningar orsakade av behandling med enbart Yondelis:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Du kan få förhöjda nivåer av det gula färgämnet bilirubin i blodet, vilket kan ge upphov till gulsot (gulfärgning av hud, slemhinnor och ögon).
- Din läkare kommer att ordinera regelbunden blodprovstagning för att upptäcka eventuella avvikande blodvärden.
- Läkaren kan vilja ta blodprov i vissa situationer för att undvika att du utvecklar muskelskada (rabdomyolys). I mycket svåra fall kan detta leda till njursvikt. *Om du får svår muskelvärk eller -svaghet måste du omedelbart söka medicinsk vård.*

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Du kan få feber. *Om du får förhöjd kroppstemperatur måste du uppsöka vård omedelbart.*
- Du kan också få värk i ryggen, musklerna och lederna. Du kan få nervskador som kan resultera i muskelvärk, svaghet och domningar. Du kan bli svullen i kroppen eller få svullna ben och en krypande känsla i huden.

- Du kan få en reaktion vid injiceringsstället. Yondelis infusion kan läcka ut från venen när du får den, vilket medför att vävnadscellerna runt injektionsstället skadas och dör (vävnadsnekros, se även avsnitt 2 "Varningar och försiktighet"), vilket kan kräva kirurgi.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Du kan få svårighet att andas, oregelbunden hjärtrytm, minskad urinmängd, tvära förändringar i ditt psykiska tillstånd, områden med fläckig hud, extremt lågt blodtryck i samband med onormala laboratorievärden (minskat antal blodplättar). Om du får något av ovan nämnda symptom eller sjukdomstecken, **sök vård omedelbart**.
- Om du upptäcker oförklarlig delvis eller allmän svullnad (ödem), med eventuell omtöcknadskänsla, yrsel eller törst (lågt blodtryck). Det kan vara tecken på ett tillstånd (kapillärläckagesyndrom) som kan leda till överdriven ansamling av vätska i vävnaden. Om du får något av ovannämnda symptom eller tecken, **uppsök omedelbart sjukvården**.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- Hud och ögonvitor kan bli gulaktiga (gulsot), du kan få smärta i bukens övre högra del, illamående, kräkningar, allmän sjukdomskänsla, koncentrationssvårigheter, känsla av desorientering eller förvirring, sömnlighet. Dessa sjukdomstecken kan vara en indikation på leverns oförmåga att fungera normalt. Om du får något av de ovan beskrivna symptomen eller sjukdomstecknen, **sök vård omedelbart**.
- Du kan få feber, svårighet att andas, hudrodnad, blodvallningar eller utslag, känsla av illamående (kväljningar) eller illamående (kräkningar).

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare) eller Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- Du kan märka att Yondelis infusionslösning läcker ut från venen (extravasering) när den ges till dig. Du kommer då att märka av en del rodnad, svullnad, klåda och obehag vid injektionsstället. Om du får något av dessa symptom eller tecken, **tala med sjuksköterska eller läkare omedelbart**.

Det kan medföra att cellerna i vävnaden kring injektionsstället skadas eller dör (vävnadsnekros), något som kan kräva operation.

En del av symptomen eller tecknen på extravasering kanske inte syns förrän flera timmar efter att extravaseringen har inträffat. Det kan förekomma blåsbildning, hudavflagnig och mörkfärgning av huden över stället. De är möjligt att det tar några dagar innan vävnadsskadans hela omfattning syns. Om du får något av ovan beskrivna symptom eller tecken, **sök vård omedelbart**.

Andra mindre allvarliga biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Du kan:
 - känna dig trött
 - bli andfädd (dyspné)
 - få fler blåmärken än normalt
 - blöda näsblod
 - lättare få infektioner. En infektion kan också ge dig förhöjd kroppstemperatur (feber).

Om du får något av dessa symptom måste du söka vård omedelbart.

- Du kan också tappa aptiten, känna dig illamående eller kräkas och bli förstoppad. *Om du blir illamående, kräks eller inte kan dricka någonting och därför inte kissar så ofta, trots att du tar medel mot illamående, måste du söka vård omedelbart.*
- Du kan få huvudvärk och känna dig svag.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Du kan få diarré, förlust av vätska från kroppen, inflammation i munnen (stomatit), smärta i buken, viktnedgång, matsmältningsbesvär och förändrat smaksinne.
- Du kan få hosta.
- Du kan tappa hår.
- Du kan också drabbas av yrsel, sömnproblem, huvudvärk, lågt blodtryck och hudrodnad.

Allvarliga biverkningar som kan inträffa vid kombinationen Yondelis och PLD:

När Yondelis används i kombination med PLD är det mer sannolikt att några av dessa biverkningar inträffar och några inträffar i en allvarligare form.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Du kan också få blodinfektioner (neutropen infektion och neutropen sepsis). Läkaren ordinerar regelbundna blodprov för att upptäcka eventuella avvikande värden i blodet.
- Du kan drabbas av synkope, även kallat svimningsanfall.
- Hjärtkamrarna kan bli svagare (vänsterkammardysfunktion), en lungartär kan bli blockerad (lungembolism) och du kan drabbas av en onormal vätskebildning i lungorna som leder till svullnader (lungödem).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Du kan få svårighet att andas, oregelbunden hjärtrytm, minskad urinmängd, tvära förändringar i ditt psykiska tillstånd, områden med fläckig hud, extremt lågt blodtryck i samband med onormala laborativvärden (minskat antal blodplättar). Om du får något av ovan nämnda symptom eller sjukdomstecken, **sök vård omedelbart.**
- Om du upptäcker oförklarlig delvis eller allmän svullnad (ödem), med eventuell omtöcknadskänsla, yrsel eller törst (lågt blodtryck). Det kan vara tecken på ett tillstånd (kapillärläckagesyndrom) som kan leda till överdriven ansamling av vätska i vävnaden. Om du får något av ovan nämnda symptom eller tecken, **uppsök omedelbart sjukvården.**

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- Du kan få feber, svårighet att andas, hudrodnad, blodvallningar eller utslag, känsla av illamående (kväljningar) eller illamående (kräkningar).
- Du kan få svår muskelvärk och -smärta (myalgi), stelhet och muskelsvaghet. Din urin kan också få en mörkare färg. Allt som beskrivs ovan kan vara ett tecken på skada på dina muskler (rabdomyolys)

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare) eller Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- Du kan märka att Yondelis infusionslösning läcker ut från venen (extravasering) när den ges till dig. Du kommer då att märka av en del rodnad, svullnad, klåda och obehag vid injektionsstället. Om du får något av dessa symptom eller tecken, **tala med sjuksköterska eller läkare omedelbart**.

Det kan medföra att cellerna i vävnaden kring injektionsstället skadas eller dör (vävnadsnekros), något som kan kräva operation.

En del av symptomen eller tecknen på extravasering kanske inte syns förrän flera timmar efter att extravaseringen har inträffat. Det kan förekomma blåsbildning, hudavflagnig och mörkfärgning av huden över stället. De är möjligt att det tar några dagar innan vävnadsskadans hela omfattning syns. Om du får något av ovan beskrivna symptom eller tecken, **sök vård omedelbart**.

Andra mindre allvarliga biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Du kanske får hand- eller fotproblem. Det kan framträda som röd hud på handflator, fingrar och fotsulor som senare svullnar och blir blålila. Lesionerna kan antingen torka ut och fjälla eller bilda blåsor med sår.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Du kan få slemhinneinflammation som röda svullnader inuti munhålan, som leder till smärtsamma sår och munsår, eller som inflammation i magtarmkanalen.
- Du kan få kraftigare hudpigmentering och utslag.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Yondelis ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Information om stabilitet vid användning av rekonstituerade och utspädda lösningar finns i avsnittet för sjukvårdspersonalen.

Använd inte detta läkemedel om du observerar synliga partiklar efter rekonstituering eller spädning av läkemedlet.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är trabektedin.
Yondelis 0,25 mg: Varje injektionsflaska med pulver innehåller 0,25 mg trabektedin.
Yondelis 1 mg: Varje injektionsflaska med pulver innehåller 1 mg trabektedin
- Övriga innehållsämnen är sackaros, kaliumdivätefosfat, fosforsyra (för pH-justering) och kaliumhydroxid (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Yondelis är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Pulvret har vit till benvit färg och tillhandahålles i en injektionsflaska av glas.

Varje ytterkartong innehåller 1 injektionsflaska med antingen 1 mg eller 0,25 mg trabektedin.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Tel: +34 91 846 60 00
Fax: +34 91 846 60 01

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Instruktioner för beredning, hantering och kassering

Tillämpliga rutiner för korrekt hantering och kassering av cytotoxiska läkemedel måste följas. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala riktlinjer för cytotoxiska läkemedel.

Du ska ha fått utbildning i korrekt teknik för att bereda och späda Yondelis eller dess kombination med PLD och du ska bära skyddskläder, inklusive mask, skyddsglasögon och handskar, under beredning och spädning. Oavsiktlig kontakt med hud, ögon eller slemhinnor måste behandlas omedelbart med rikliga mängder vatten. Du ska inte hantera detta läkemedel om du är gravid.

Beredning för intravenös infusion

Yondelis måste beredas och spädas ytterligare före infusion. Se också avsnitt 3. *Lämpliga aseptiska tekniker måste användas.*

Yondelis får inte administreras i form av en blandning med andra läkemedel i samma infusion, med undantag för spädningsvätskan. Inga inkompatibiliteter har observerats mellan Yondelis och flaskor av typ I-glas, påsar/slangar av polyvinylklorid (PVC) och polyeten (PE), behållare av polyisopren eller implanterbara system av titan för tillgång till blodbanan.

Vid användning av Yondelis i kombination 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 Yondelis. Användning av annat spädningsmedel än 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion kan orsaka utfällning av PLD. (Se även produktresumén för PLD för specifika hanteringsråd).

Anvisningar för rekonstituering

Yondelis 0,25 mg/injektionsflaska: Injicera 5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan

Yondelis 1 mg/injektionsflaska: Injicera 20 ml sterilt vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan.

En spruta används för att injicera korrekt mängd sterilt vatten för injektioner i injektionsflaskan. Skaka injektionsflaskan tills innehållet har löst sig helt. Den färdigberedda lösningen är klar, färglös eller något gulaktig och väsentligen fri från synliga partiklar.

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

Anvisningar för spädning

Späd den rekonstituerade lösningen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning. Beräkna volymen som behövs enligt följande:

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

BSA = Body Surface Area (kroppsyta)

Dra upp lämplig mängd rekonstituerad lösning från injektionsflaskan. Om intravenös administrering ska ske via en central venkateter tillsättes den rekonstituerade lösningen till en infusionspåse innehållande ≥ 50 ml spädningsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning), så att koncentrationen av trabektedin i infusionslösningen blir $\leq 0,030$ mg/ml.

Om det inte är möjligt att anlägga någon central venös infart och en perifer venös infart måste användas, ska den rekonstituerade lösningen tillsättas en infusionspåse innehållande $\geq 1\,000$ ml spädningsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning).

Parenterala lösningar ska besiktigas visuellt med avseende på partiklar före intravenös administrering. När infusionslösningen är färdigberedd ska den administreras omedelbart.

Lösningarnas stabilitet under användning

Rekonstituerad lösning

Efter rekonstituering har kemisk och fysikalisk stabilitet visats under 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.

Utspädd lösning

Efter spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats under 30 timmar upp till 25 °C.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för trabektedin är CHMP:s slutsatser följande:

Kapillärläckagesyndrom (CLS) är ett sällsynt tillstånd som karakteriseras av återkommande oförutsedda attacker av kapillärläckage av plasmavätska och proteiner i hela endotelet.

Kapillärläckagesyndrom (CLS) karakteriseras vanligen av perifert ödem, hypotoni som tolereras relativt väl, oliguri med prerenal akut njursvikt. Kompartmentsyndrom kan förekomma hos vissa patienter. CLS kan vara idiopatiskt (Clarksons sjukdom) eller sekundärt till olika tillstånd och behandlingar. Sekundärt CLS beror ofta på maligna hematologiska sjukdomar, virussjukdomar och behandlingar såsom kemoterapier och terapeutiska tillväxtfaktorer.

Baserad på en kumulativ granskning av misstänkta fall med CLS, finns tecken som tyder på ett tillfälligt samband mellan CLS och användningen av trabektedin. En kumulativ granskning av 102 misstänkta fall med CLS som utfördes av en oberoende expertkommitté drog slutsatsen att CLS ansågs som möjlig i 48 fall (fastställde behov av mer information för att utesluta eller bekräfta att diagnostiska kriterier uppfyllts), CLS ansågs möjlig (fastställdes som en mycket stark klinisk misstanke) i 14 fall (alla från klinisk prövning eller inhämtade källor). Kausalitet bedömdes som tveksam i 3 av dessa fall och vid minsta möjliga i de återstående 11 fallen.

Med hänsyn till presenterade data i den granskade periodiska säkerhetsrapporten, ansåg PRAC därför att ändringar var motiverade i produktinformation för läkemedel som innehåller trabektedin.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för trabektedin anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller trabektedin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.