

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trabectedine EVER Pharma 0,25 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Trabectedine EVER Pharma 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Trabectedine EVER Pharma 0,25 mg

Elke flacon met poeder bevat 0,25 mg trabectedine.

Een ml gereconstitueerde oplossing bevat 0,05 mg trabectedine.

Trabectedine EVER Pharma 1 mg

Elke flacon met poeder bevat 1 mg trabectedine.

Een ml gereconstitueerde oplossing bevat 0,05 mg trabectedine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trabectedine EVER Pharma is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd wekedelensarcoom, na falen van antracyclinen en ifosfamide, of bij patiënten bij wie het gebruik van dit geneesmiddel ongeschikt is. Gegevens over de werkzaamheid zijn voornamelijk gebaseerd op patiënten met liposarcomen en leiomyosarcomen.

Trabectedine EVER Pharma in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine (PLD, *pegylated liposomal doxorubicin*) is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gerecidiveerd voor platina gevoelig ovariumcarcinoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Trabectedine EVER Pharma moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van chemotherapie. Het gebruik ervan moet worden beperkt tot bevoegde oncologen of andere artsen die zijn gespecialiseerd in het toedienen van cytotoxische middelen.

Dosering

Voor de behandeling van wekedelensarcoom is de aanbevolen dosis 1,5 mg/m² lichaamsoppervlak, met een interval van drie weken tussen de cycli via intraveneuze infusie gedurende 24 uur toegediend.

Voor de behandeling van ovariumcarcinoom wordt Trabectedine EVER Pharma elke drie weken toegediend als 3 uur durende infusie in een dosis van 1,1 mg/m², onmiddellijk na PLD in een dosis van

30 mg/m². Om het risico van infusiereacties op PLD te minimaliseren wordt de eerste dosis toegediend met een snelheid die niet hoger is dan 1 mg/minuut. Als geen infusiereacties worden waargenomen, kunnen volgende infusies van PLD worden toegediend in een periode van 1 uur (zie ook de Samenvatting van de productkenmerken [SPC] van PLD voor specifiek toedieningsadvies).

Alle patiënten moeten 30 minuten voor toediening van PLD (bij combinatietherapie) of Trabectedine EVER Pharma (bij monotherapie) corticosteroiden krijgen, bijvoorbeeld intraveneus 20 mg dexamethason, niet alleen als anti-emetische profylaxe, maar ook omdat dit een leverbeschermende werking heeft. Indien nodig kunnen aanvullend anti-emetica worden toegediend.

Om behandeling met Trabectedine EVER Pharma te rechtvaardigen, moet aan de volgende criteria worden voldaan:

- absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- trombocytentelling $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- bilirubine \leq bovengrens van normaal (ULN)
- alkalische fosfatase $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (overweeg het gebruik van de hepatische iso-enzymen 5-nucleotidase of gamma-glutamyltranspeptidase (GGT), als de verhoging ossaal van oorsprong kan zijn)
- albumine $\geq 25 \text{ g/l}$
- alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- creatinineklaring $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monotherapie), serumcreatinine $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$) of creatinineklaring $\geq 60 \text{ ml/min}$ (combinatietherapie)
- creatinefosfokinase (CPK) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- hemoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$

Ook voorafgaand aan herbehandeling moet aan bovenstaande criteria worden voldaan. Is dit niet het geval, dan moet de behandeling maximaal drie weken worden uitgesteld totdat wel aan de criteria wordt voldaan.

Extra bewaking van de hematologische parameters bilirubine, alkalische fosfatase, aminotransferase en CPK moet tijdens de eerste twee cycli van de therapie wekelijks plaatsvinden, en bij vervolgcycli minimaal eenmaal tussen de behandelingen door.

Voor alle cycli moet dezelfde dosis worden gegeven, op voorwaarde dat er geen graad 3-4 toxiciteit wordt waargenomen en dat de patiënt voldoet aan de criteria voor herbehandeling.

Aanpassing van de dosering tijdens de behandeling

Voorafgaand aan herbehandeling moet de patiënt voldoen aan de hierboven vermelde uitgangscriteria. Als tussen de cycli door zich een van volgende voorvallen voordoet, moet de dosis voor de volgende cycli één niveau worden verlaagd volgens onderstaande tabel 1:

- neutropenie $< 500/\text{mm}^3$ die meer dan 5 dagen aanhoudt of gepaard gaat met koorts of een infectie
- trombocytopenie $< 25.000/\text{mm}^3$
- verhoging van de bilirubinewaarde $> \text{ULN}$ en/of van de alkalische fosfatasewaarde $> 2,5 \times \text{ULN}$
- verhoging van de aminotransferasewaarde (ASAT of ALAT) $> 2,5 \times \text{ULN}$ (monotherapie) of $> 5 \times \text{ULN}$ (combinatietherapie) wat zich op dag 21 nog niet heeft hersteld
- elke andere bijwerking graad 3 of 4 (zoals misselijkheid, braken, vermoeidheid)

Zodra een dosis vanwege toxiciteit eenmaal is verminderd, wordt dosisescalatie in volgende cycli niet aanbevolen. Als een van deze toxiciteiten in volgende cycli opnieuw optreedt bij een patiënt die klinisch voordeel heeft bij de behandeling, kan de dosis verder worden verlaagd (zie hieronder). Bij hematologische toxiciteit kunnen koloniestimulerende factoren worden toegediend conform de lokale standaardpraktijk.

Tabel 1 Dosismodificatietabel voor trabectedine (als enkelvoudig middel bij wekedelensarcoom (WDS) of in combinatie bij ovariumcarcinoom) en PLD

	Wekedelensarcoom		Ovariumcarcinoom	
	trabectedine		trabectedine	PLD
Startdosis	1,5 mg/m ²		1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Eerste reductie	1,2 mg/m ²		0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Tweede reductie	1 mg/m ²		0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Zie de Samenvatting van de productkenmerken van PLD voor gedetailleerder informatie over aanpassing van de dosering van PLD.

Indien verdere dosisreducties noodzakelijk zijn, moet staken van de behandeling worden overwogen.

Duur van de behandeling

In klinisch onderzoek was er geen vooraf vastgestelde limiet aan het aantal cycli dat mocht worden toegediend. De behandeling werd voortgezet zolang er klinisch voordeel werd behaald. Trabectedine is gedurende 6 cycli of meer toegediend bij 29,5% en 52% van de patiënten die met monotherapie-dosis en -schema respectievelijk combinatietherapie-dosis en -schema werden behandeld. De monotherapie- en combinatietherapie-regimes zijn bij maximaal 38 cycli respectievelijk 21 cycli gebruikt. Er is geen cumulatieve toxiciteit waargenomen bij patiënten die met meerdere cycli werden behandeld.

Pediatrische patiënten

Trabectedine EVER Pharma mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 18 jaar met pediatrie sarcomen wegens werkzaamheidsbezwaren (zie rubriek 5.1 voor resultaten van de studie m.b.t. pediatrie sarcomen).

Ouderen

Er is geen specifiek onderzoek bij ouderen uitgevoerd. In totaal was 20% van de 1.164 patiënten in de geïntegreerde veiligheidsanalyse van klinische onderzoeken van monotherapie ouder dan 65 jaar. Van de 333 patiënten met ovariumcarcinoom die trabectedine in combinatie met PLD kregen, was 24% 65 jaar of ouder en 6% ouder dan 75 jaar. In deze patiëntenpopulatie werden geen relevante verschillen in het veiligheidsprofiel waargenomen. Het lijkt erop dat de plasmaklaring en het distributievolume van trabectedine niet door leeftijd worden beïnvloed. Daarom wordt routinematige aanpassing van de dosering uitsluitend op basis van leeftijd niet aanbevolen.

Leverfunctiestoornissen

Er wordt geadviseerd extra voorzichtig te zijn. Ook kan bij patiënten met een leverfunctiestoornis een aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn, omdat de systemische blootstelling aan trabectedine groter is, waardoor het risico op hepatotoxiciteit hoger kan zijn. Patiënten met een verhoogde serumbilirubinewaarde in de uitgangssituatie mogen niet met Trabectedine EVER Pharma worden behandeld. Leverfunctietesten moeten worden gemonitord tijdens de behandeling met Trabectedine EVER Pharma, omdat aanpassingen in de dosis geïndiceerd kunnen zijn (zie Tabel 1 en rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornissen

Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min bij monotherapie en < 60 ml/min bij het combinatieregime) en daarom mag Trabectedine EVER Pharma niet bij deze patiëntenpopulatie worden gebruikt (zie rubriek 4.4). Gezien de

farmacokinetische kenmerken van trabectedine (zie rubriek 5.2) is er geen rechtvaardiging voor aanpassing van de dosis bij patiënten met een lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornis.

Wijze van toediening

Intraveneuze toediening via een centrale veneuze lijn wordt ten sterkste aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 6.6).

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor trabectedine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Gelijkijdige ernstige of niet-behandelde infectie
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Gebruik in combinatie met een vaccin tegen gele koorts (zie rubriek 4.4)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctiestoornis

Om met behandeling met Trabectedine EVER Pharma te kunnen starten moet de patiënt voldoen aan specifieke criteria voor de parameters van de leverfunctie. Omdat de systemische blootstelling aan trabectedine als gevolg van een leverfunctiestoornis gemiddeld dubbel zo hoog is (zie rubriek 5.2) en omdat daardoor het risico op toxiciteit verhoogd kan zijn, moet een patiënt met een klinisch relevante leverziekte, zoals actieve chronische hepatitis, nauwkeurig worden bewaakt en moet de dosis indien nodig worden aangepast. Patiënten met een verhoogde serumbilirubinewaarde mogen niet met trabectedine worden behandeld (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Voorafgaand aan en tijdens de behandeling moet de creatinineklaring worden bewaakt. Trabectedine EVER Pharma als monotherapie en in combinatieregimes mag niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min respectievelijk < 60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Neutropenie en trombocytopenie

Graad 3 of 4 neutropenie en trombocytopenie gerelateerd aan behandeling met Trabectedine EVER Pharma is zeer vaak gemeld. In de uitgangssituatie moet een volledige bloedbeeldbepaling inclusief leukocytdifferentiatie en trombocytentelling worden verricht, en dit moet gedurende de eerste twee cycli elke week en daarna tussen de cycli in eenmaal worden herhaald (zie rubriek 4.2). Als een patiënt koorts krijgt, moet onmiddellijk een arts worden geraadpleegd. Als dit gebeurt, moet onmiddellijk met ondersteunende therapie worden gestart.

Trabectedine EVER Pharma mag niet worden toegediend aan patiënten met in de uitgangssituatie minder neutrofielen dan 1.500 cellen/mm³ en minder trombocyten dan 100.000 cellen/mm³. Als ernstige neutropenie (absolute aantal neutrofielen < 500 cellen/mm³) optreedt die langer dan 5 dagen aanhoudt of gepaard gaat met koorts of infectie dan wordt dosisreductie aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Misselijkheid en braken

Aan alle patiënten moet anti-emetische profylaxe met corticosteroiden, bijvoorbeeld dexamethason, worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Rabdomyolyse en een ernstige verhoging van de CPK-spiegel (> 5 x ULN)

Trabectedine mag niet worden gebruikt bij patiënten met een CPK > 2,5 x ULN (zie rubriek 4.2). Rabdomyolyse is in sommige gevallen gemeld, gewoonlijk samenhangend met myelotoxiciteit, ernstige leverfunctietestafwijkingen en/of nier- of multi-orgaanfalen. Daarom moet CPK zorgvuldig worden bewaakt in alle gevallen waarbij de patiënt mogelijk enige van deze toxiciteiten, spierzwakte of spierpijn ervaart. Als rabdomyolyse ontstaat, moeten - indien geïndiceerd - onmiddellijk ondersteunende maatregelen, zoals parenterale hydratatie, alkalinisatie van de urine en dialyse, worden ingesteld. De behandeling met Trabectedine EVER Pharma moet worden gestaakt totdat de patiënt volledig is hersteld.

Voorzichtigheid is geboden als geneesmiddelen die geassocieerd worden met rabdomyolyse (zoals statinen), gelijktijdig met trabectedine worden toegediend, omdat het risico op rabdomyolyse hierdoor kan toenemen.

Afwijkingen in de leverfunctietests

Bij de meeste patiënten zijn reversibele acute verhogingen van de waarden voor aspartaat aminotransferase (ASAT) en alanine aminotransferase (ALAT) gemeld. Trabectedine EVER Pharma mag niet bij patiënten met een verhoogde bilirubinewaarde worden gebruikt. Bij patiënten bij wie tussen de cycli in verhogingen van ASAT, ALAT en alkalische fosfatase optreden, kunnen dosisaanpassingen noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

Reacties op de injectieplaats

Het gebruik van een centrale veneuze lijn wordt ten sterkste aanbevolen (zie rubriek 4.2). Bij toediening van trabectedine via een perifere veneuze lijn kan de patiënt een potentieel ernstige reactie op de injectieplaats krijgen.

Extravasatie van trabectedine kan weefselnecrose veroorzaken wat debridement noodzakelijk maakt. Er bestaat geen specifiek tegengif voor extravasatie van trabectedine. Extravasatie moet volgens de lokale standaardpraktijk worden behandeld.

Allergische reacties

Bij de ervaringen na het in de handel brengen werden overgevoeligheidsreacties, met in zeer zeldzame gevallen een fatale afloop, gerapporteerd m.b.t. het toedienen van trabectedine, zij het alleen of in combinatie met PLD (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Hartfalen

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op hartgerelateerde voorvallen of hartfalen.

Een grondige cardiale beoordeling, inclusief de bepaling van linkerventrieklejectiefractie (LVEF) door middel van electrocardiogram of *multigated blood pool imaging* (MUGA), dient te worden uitgevoerd voorafgaand aan de start van trabectedine en daarna met intervallen van 2 tot 3 maanden tot het gebruik van trabectedine wordt gestaakt.

Bij een behandeling met trabectedine als monotherapie of in combinatie met doxorubicine kunnen patiënten met een LVEF onder de ondergrens van de normaalwaarde (LVEF < LLN), een eerdere cumulatieve dosis van antracycline van > 300 mg/m², een leeftijd van > 65 jaar of een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte (in het bijzonder degenen met hartmedicatie), een verhoogd risico op hartfalen hebben.

Bij patiënten met cardiale bijwerkingen van graad 3 of 4 die kenmerkend zijn voor cardiomyopathie of bij patiënten met een LVEF die daalt tot onder de LLN (vastgesteld als ofwel een absolute afname van LVEF van $\geq 15\%$ ofwel $< LLN$ met een absolute afname van $\geq 5\%$) moet het gebruik van trabectedine worden gestaakt.

Capillairleksyndroom (CLS)

Bij trabectedine zijn gevallen van capillairleksyndroom (CLS) gemeld, waaronder gevallen met een dodelijke afloop. Als symptomen van mogelijke CLS, zoals onverklaarbaar oedeem met of zonder hypotensie, optreden, dient de behandelend arts het serumalbumineniveau opnieuw te beoordelen. Een snelle afname van het serumalbumineniveau kan op CLS duiden. Als na uitsluiting van andere oorzaken CLS wordt gediagnosticeerd, dient de behandelend arts trabectedine stop te zetten en een CLS-behandeling te starten overeenkomstig de richtlijnen van de instelling (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Overig

Gelijktijdige toediening van trabectedine met krachtige remmers van het enzym CYP3A4 moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Als dit niet mogelijk is, is nauwkeuriger bewaking van de toxiciteiten noodzakelijk en moet dosisreductie van trabectedine worden overwogen.

Voorzichtigheid is geboden als gelijktijdig met trabectedine geneesmiddelen worden toegediend die met hepatotoxiciteit in verband worden gebracht, omdat het risico op hepatotoxiciteit hierdoor kan toenemen.

Gelijktijdig gebruik van trabectedine met fenytoïne kan de fenytoïne-absorptie verminderen, wat tot een exacerbatie van convulsies kan leiden. De combinatie trabectedine met fenytoïne of met levende verzwakte vaccins wordt niet aanbevolen en de combinatie met gelekoortsvaccin is specifiek gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Het gelijktijdig gebruik van trabectedine met alcohol moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling. Indien er toch een zwangerschap ontstaat, moet de behandelend arts hierover onmiddellijk worden ingelicht (zie rubriek 5.3).

Mannen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 5 maanden na de behandeling (zie rubriek 4.6).

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van PLD voor gedetailleerder informatie over waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De effecten van andere stoffen op trabectedine

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Omdat trabectedine hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, worden de trabectedine-concentraties in plasma waarschijnlijk verhoogd bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen toegediend krijgen die de activiteit van dit iso-enzym sterk remmen. Evenzo kan de gelijktijdige toediening van trabectedine met krachtige inductoren van CYP3A4 de metabolische klaring van trabectedine mogelijk verhogen. Twee *in vivo* fase 1-onderzoeken naar interacties tussen

geneesmiddelen hebben de tendens naar verhoogde en verlaagde blootstellingen aan trabectedine bevestigd wanneer het respectievelijk toegediend werd samen met ketoconazol en rifampicine.

Wanneer ketoconazol gelijktijdig werd toegediend met trabectedine, werd de plasmablootstelling aan trabectedine verhoogd met ongeveer 21% voor C_{\max} en met 66% voor AUC, doch er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd. Er dient streng gecontroleerd te worden op toxiciteiten bij patiënten die trabectedine ontvangen in combinatie met krachtige CYP3A4-inhibitoren (bijv. orale ketoconazol, fluconazol, ritonavir, claritromycine of aprepitant) en dergelijke combinaties dienen, indien mogelijk, te worden vermeden. Als dergelijke combinaties toch nodig zijn, moeten de doses op een juiste manier worden aangepast in geval van toxiciteiten (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Wanneer rifampicine gelijktijdig met trabectedine werd toegediend, zorgde dit voor een verlaging van de plasmablootstelling aan trabectedine met ongeveer 22% voor C_{\max} en 31% voor AUC. Bijgevolg dient het gelijktijdig gebruik van trabectedine met krachtige CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, fenobarbital, St. Janskruid) indien mogelijk te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Tijdens behandeling met trabectedine moet consumptie van alcohol worden vermeden vanwege de hepatotoxiciteit van het geneesmiddel (zie rubriek 4.4).

Uit preklinische gegevens is gebleken dat trabectedine een substraat is voor P-gp. Gelijktijdige toediening van remmers van P-gp, bijvoorbeeld ciclosporine en verapamil, kan de distributie en/of eliminatie van trabectedine wijzigen. De relevantie van deze interactie, bijv. toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel (CZS), is niet vastgesteld. In dergelijke situaties is voorzichtigheid geboden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Op basis van het bekende werkingsmechanisme kan trabectedine echter waarschijnlijk ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaken indien het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt. Trabectedine passeerde de placenta bij toediening aan zwangere ratten. Trabectedine mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Indien de patiënt tijdens de behandeling zwanger wordt, moet de patiënt worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus (zie rubriek 5.3) en zorgvuldig worden bewaakt. Als trabectedine aan het eind van de zwangerschap wordt gebruikt, moet de pasgeborene zorgvuldig op mogelijke bijwerkingen worden gecontroleerd.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling. Indien er toch een zwangerschap optreedt, moet de behandelend arts hierover onmiddellijk worden ingelicht (zie rubriek 5.3).

Indien tijdens de behandeling toch een zwangerschap optreedt, moet de mogelijkheid van genetische counseling worden overwogen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of trabectedine in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van trabectedine in de moedermelk is niet in dieronderzoek bestudeerd. Borstvoeding is gecontra-indiceerd tijdens de behandeling en tot 3 maanden daarna (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Mannen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 5 maanden na de behandeling (zie rubriek 4.4).

Trabectedine kan genotoxische effecten hebben. Voorafgaand aan de behandeling moet advies over het bewaren van eicellen of sperma worden gevraagd, vanwege de mogelijkheid van irreversibele infertiliteit als gevolg van therapie met Trabectedine EVER Pharma.

Genetische counseling wordt ook aangeraden voor patiënten die na de therapie kinderen willen krijgen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek uitgevoerd met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij patiënten die trabectedine gebruikten, zijn echter vermoeidheid en/of asthenie gemeld. Patiënten die tijdens de therapie een van deze bijwerkingen ervaren, mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij de meeste met trabectedine behandelde patiënten kan worden verwacht dat zich een meer of minder ernstige bijwerking zal voordoen (91% bij monotherapie en 99,4% bij combinatietherapie) en bij minder dan een derde kan worden verwacht dat zich een bijwerking van graad 3 of 4 zal voordoen (10% bij monotherapie en 25% bij combinatietherapie). De meest voorkomende bijwerkingen, variërend van licht tot ernstig van aard, waren neutropenie, misselijkheid, braken, verhoging van de ASAT/ALAT-waarden, anemie, vermoeidheid, trombocytopenie, anorexia en diarree.

Bij 1,9% en 0,6% van de patiënten behandeld met monotherapie respectievelijk combinatieregimes hebben zich fatale bijwerkingen voorgedaan. Dit was vaak het gevolg van een combinatie van voorvallen, inclusief pancytopenie, febriële neutropenie, waarbij in sommige gevallen ook sepsis optrad, leveraandoening, nier- of multi-orgaanfalen en rbdomyolyse.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Het onderstaande veiligheidsprofiel van trabectedine is gebaseerd op bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken, veiligheidsonderzoeken na toelating en spontane meldingen.

In de tabel hieronder worden de bijwerkingen weergegeven die gemeld zijn bij patiënten met het wekedelensarcoom en ovariumcarcinoom die werden behandeld met het aanbevolen trabectedine-regime voor elke indicatie. Zowel bijwerkingen als laboratoriumwaarden zijn gebruikt om de frequenties te bepalen.

De bijwerkingen staan vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn geclassificeerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Neutropenische infectie	Sepsis	Septische shock	

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie Trombocytopenie Anemie Leukopenie	Febriële neutropenie		
Immuunsysteem-aandoeningen		Hypersensitiviteit		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Dehydratie Hypokaliëmie		
Psychiatrische stoornissen		Insomnie		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid Dysgeusie Perifere sensorische neuropathie Syncope*		
Hartaandoeningen		Palpaties* Linkerventrikeldisfunctie*		
Bloedvataandoeningen		Hypotensie Blozen	Capillairlek-syndroom	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu Hoesten	Longembolie*	Longoedeem	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Buikpijn Nausea Braken Constipatie Diarree Stomatitis	Dyspepsie		
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde waarde alanineaminotransferase Verhoogde waarde aspartaataminotransferase Verhoogde alkalische fosfatase in bloed Verhoogde bilirubine waarde in bloed	Gammaglutamyltransferase verhoogd		Leverfalen
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Acraal erytheem*	Rash Alopecia Hyperpigmentatie van de huid*		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn Verhoogde creatinefosfokinase in bloed	Artralgie Myalgie	Rhabdomyolyse	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid Pyrexie Oedeem Mucositis*	Injectieplaatsreacties	Extravasatie Necrose weke delen	

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Onderzoeken	Verhoogde creatiniewaarde in bloed Verlaagde albuminewaarde in bloed	Gewichtsverlies		

* Bijwerking uitsluitend voor ovariumcarcinoompatiënten, met inbegrip van gegevens van ET743-OVA-301, een gerandomiseerde fase 3-studie bij 672 patiënten die ofwel elke 3 weken trabectedine (1,1 mg/m²) en PLD (30 mg/m²) kregen, of elke 4 weken PLD (50 mg/m²); en van de studie ET743-OVC-3006 waarin 576 patiënten waren opgenomen die ofwel elke 3 weken PLD (30 mg/m²) gevolgd door trabectedine (1,1 mg/m²) kregen of elke 4 weken alleen PLD (50 mg/m²).

In de ET743-OVA-301-arm met trabectedine+PLD was de incidentie bij niet-blanke (hoofdzakelijke Aziatische) patiënten hoger dan bij blanke patiënten wat betreft bijwerkingen graad 3 of 4 (96% *versus* 87%) en ernstige bijwerkingen (44% *versus* 23%, alle graden). De verschillen werden voornamelijk waargenomen in relatie met neutropenie (93% *versus* 66%), anemie (37% *versus* 14%) en trombocytopenie (41% *versus* 19%). De incidenties van klinische complicaties in verband met hematologische toxiciteit, zoals ernstige infecties of bloedingen, of van klinische complicaties leidend tot overlijden of beëindiging van de behandeling waren in beide subpopulaties echter gelijk.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Meest frequent voorkomende bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Neutropenie:

Neutropenie is de meest voorkomende hematologische toxiciteit. De neutropenie volgde een voorspelbaar patroon van een snel ontstaan en reversibiliteit, en ging zelden gepaard met koorts of infectie. Neutrofiële dieptepunten ontstonden mediaan na 15 dagen en herstelden binnen een week. Uit de analyse per cyclus uitgevoerd bij patiënten behandeld met het monotherapie-regime bleek neutropenie graad 3 en 4 bij ongeveer 19% respectievelijk 8% van de cycli. Bij deze populatie kwam febriele neutropenie voor bij 2% van de patiënten en bij < 1% van de cycli.

Trombocytopenie:

Bloedingen in verband met trombocytopenie kwamen voor bij < 1% van de patiënten behandeld met het monotherapie-regime. Uit de analyse per cyclus uitgevoerd bij deze patiënten bleek trombocytopenie graad 3 en 4 bij ongeveer 3% respectievelijk < 1% van de cycli.

Anemie:

Anemie kwam voor bij 93% en 94% van de patiënten behandeld met het monotherapie- respectievelijk het combinatietherapie-regime. Het percentage patiënten dat in de uitgangssituatie al anemisch was, was 46% respectievelijk 35%. Uit de analyse per cyclus uitgevoerd bij patiënten behandeld met het monotherapie-regime bleek anemie graad 3 en 4 bij ongeveer 3% respectievelijk 1% van de cycli.

Lever- en galaandoeningen

Verhoging ASAT/ALAT-waarden:

Zowel voor ASAT als voor ALAT was de mediane tijd tot aan het bereiken van de piekwaarden 5 dagen. Tegen dag 14-15 waren de meeste waarden gedaald tot graad 1 of was het probleem opgelost (zie rubriek 4.4). Uit de analyse per cyclus uitgevoerd bij patiënten behandeld met het monotherapie-regime bleek graad 3 verhoging van ASAT en ALAT bij 12% respectievelijk 20% van de cycli. Graad 4 verhogingen van ASAT en ALAT traden op bij respectievelijk 1% en 2% van de cycli. De meeste verhogingen van transaminase verbeterden binnen 15 dagen naar graad 1 of naar waarden voorafgaand aan de behandeling, en bij minder dan 2% van de cycli was de hersteltijd langer

dan 25 dagen. De verhogingen van de ALAT- en ASAT-waarden volgden geen cumulatief patroon, maar vertoonden met de tijd een tendens naar minder ernstige verhogingen.

Hyperbilirubinemie:

De bilirubinewaarde bereikt ongeveer een week na aanvang de piek en is binnen ongeveer twee weken na aanvang weer genormaliseerd.

Leverfunctietests die ernstige toxiciteit voorspelden (voldeden aan de wet van Hy) en klinische manifestaties van ernstig leverletsel kwamen soms voor, met een incidentie kleiner dan 1% van individuele verschijnselen en symptomen, inclusief geelzucht, hepatomegalie of leverpijn. Bij leverletsel overleed bij beide regimes minder dan 1% van de patiënten.

Andere bijwerkingen

Leverfalen: Zeldzame gevallen van leverfalen (waaronder gevallen met fatale afloop) werden gerapporteerd in patiënten met ernstige onderliggende medische aandoeningen die werden behandeld met trabectedine, en dit zowel in klinische interventieonderzoeken als na het in de handel brengen. Sommige potentiële risicofactoren die bijgedragen kunnen hebben tot een verhoogde toxiciteit van trabectedine die in deze gevallen werden waargenomen waren de toediening van dosissen die niet strookten met de aanbevolen richtlijnen, potentiële wisselwerking met CYP3A4 omwille van meerdere competitieve CYP3A4-substraten of CYP3A4-remmers, of een gebrek aan dexamethasonprofylaxe.

Capillairleksyndroom (CLS): Bij trabectedine zijn gevallen van capillairleksyndroom (CLS) gemeld, waaronder gevallen met een dodelijke afloop (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er zijn beperkt gegevens beschikbaar over de effecten van een overdosis trabectedine. De belangrijkste te verwachten toxiciteiten zijn maag-darmproblemen, beenmergsuppressie en levertoxiciteit. Er is momenteel geen specifiek tegengif voor trabectedine beschikbaar. In geval van overdosering moet de patiënt zorgvuldig worden bewaakt en moeten indien nodig symptomatische ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastisch middel, overige plantenalkaloïden en natuurlijke producten; ATC-code: L01CX01.

Werkingsmechanisme

Trabectedine bindt aan de kleine groef van desoxyribonucleïnezuur (DNA), waarbij de helix naar de grote groef wordt gebogen. Deze binding aan DNA leidt tot een cascade van voorvallen die verscheidene transcriptiefactoren, aan DNA bindende eiwitten en DNA-herstelroutes beïnvloeden, wat resulteert in een verstoring van de celcyclus.

Farmacodynamische effecten

Van trabectedine is aangetoond dat het een antiproliferatieve *in vitro* en *in vivo* activiteit uitoefent tegen een reeks humane tumorcellijnen en experimentele tumoren, inclusief maligniteiten als sarcoom, mamma carcinoom, niet-kleincellig longcarcinoom, ovariumcarcinoom en melanoom.

Elektrocardiogram (ecg)-onderzoeken

In een placebogecontroleerd QT/QTc-onderzoek verlengde trabectedine het QTc-interval bij patiënten met gevorderde solide tumoren niet.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van trabectedine bij wekedelensarcoom is gebaseerd op een gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met lokaal gevorderd of metastatisch lipo- of leiomyosarcoom, bij wie de ziekte gevorderd was of zich na behandeling met minimaal antracyclinen en ifosfamide een terugval voordeed. In dit onderzoek werd trabectedine elke 3 weken toegediend in een dosis van 1,5 mg/m² als een intraveneuze 24-uurs-infusie of wekelijks gedurende een 3 of 4 weken durende cyclus in een dosis van 0,58 mg/m² als een intraveneuze 3 uur durende infusie. De in het protocol gespecificeerde uiteindelijke analyse van de tijd tot progressie (TTP) liet een daling van 26,6% zien van het relatieve risico van progressie voor patiënten die werden behandeld in de 24-u q3wk-groep [hazard ratio (HR) = 0,734; Betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,554-0,974]. In de 24-u q3wk-groep waren de mediane TTP-waarden 3,7 maanden (BI: 2,1-5,4 m) en in de 3-u qwk-groep 2,3 maanden (BI: 2,0-3,5 m) (p=0,0302). Er werden geen significant verschillen ontdekt in de totale overleving (OS). De mediane OS bij het 24-u q3wk-regime was 13,9 maanden (BI: 12,5-18,6) en 60,2% van de patiënten leefde na een jaar nog (BI: 52,0-68,5%).

Uit 3 fase II onderzoeken met één groep met vergelijkbare behandelpopulaties met hetzelfde regime zijn extra werkzaamheidsgegevens beschikbaar. In deze onderzoeken werden in totaal 100 patiënten met lipo- en leiomyosarcomen beoordeeld en 83 patiënten met andere typen sarcomen.

Uit resultaten van een Expanded Access Program (EAP) voor patiënten met wekedelensarcoom (STS) (studie ET743-SAR-3002) bleek dat onder de 903 proefpersonen die werden geëvalueerd op algehele overleving (OS), de mediane overlevingstijd 11,9 maanden was (BI 95%: 11,2; 13,8). De mediane overleving per histologisch tumortype was 16,2 maanden [BI 95%: 14,1; 19,5] voor proefpersonen met leiomyosarcomen en liposarcomen, en 8,4 maanden [BI 95%: 7,1; 10,7] voor proefpersonen met andere sarcoomtypes. De mediane overleving voor proefpersonen met liposarcoom was 18,1 maanden [BI 95%: 15,0; 26,4] en voor proefpersonen met leiomyosarcoom 16,2 maanden [BI 95%: 11,7; 24,3].

Aanvullende gegevens over de werkzaamheid zijn beschikbaar uit een gerandomiseerd actief gecontroleerd fase III-onderzoek van trabectedine *versus* dacarbazine (Onderzoek ET743-SAR-3007), in patiënten die behandeld werden voor inoperabele of metastatische lipo- of leiomyosarcomen die voorafgaand zijn behandeld met een regime met ten minste een anthracycline en ifosfamide, of een regime met anthracycline en één aanvullend cytotoxisch chemotherapie-regime. Patiënten in de groep met trabectedine moesten daarbij voorafgaand aan elk infuus met trabectedine 20 mg dexamethason intraveneus ontvangen. In totaal werden 384 patiënten gerandomiseerd naar de trabectedine-groep [1,5 mg/m² eens per 3 weken (q3wk 24-h)] en 193 patiënten naar de dacarbazine-groep (1 g/m² eens per 3 weken). De mediane leeftijd van de patiënten was 56 jaar (spreiding van 17 tot 81), 30% was man, 77% blank, 12% Afro-Amerikaans en 4% Aziatisch. Patiënten in de groepen met trabectedine en dacarbazine kregen respectievelijk een mediane behandeling van 4 en 2 cycli. Het primaire eindpunt voor wat betreft werkzaamheid in het onderzoek was OS (totale overleving), waaronder 381 sterfgevallen waren (66% van alle gerandomiseerde patiënten): 258 (67,2%) sterfgevallen in de trabectedine-groep en 123 (63,7%) sterfgevallen in de dacarbazine-groep (HR 0,927 [95% BI: 0,748, 1,150; p=0,4920]). De laatste analyse toonde geen significant verschil met een mediane overlevingsopvolging van 21,2 maanden die resulteerde in een mediaan van 13,7 maanden (95% BI:

12,2; 16,0) voor de trabectedine-groep en 13,1 maanden [95% BI: 9,1; 16,2] voor de dacarbazine-groep. De belangrijkste secundaire eindpunten zijn opgesomd in de onderstaande tabel:

Resultaten werkzaamheid in Onderzoek ET743-SAR-3007

Eindpunten / Onderzoekspopulatie	Trabectedine	Dacarbazine	Hazard Ratio / Odds Ratio	p-waarde
Primair eindpunt	n=384	n=193		
Totale overleving, n (%)	258 (67,2%)	123 (63,7%)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
Secundaire eindpunten	n=345	n=173		
PFS (maanden; 95% BI)	4,2	1,5	0,55 (0,44; 0,70)	<0,0001
ORR, n (%); Odds ratio (95% BI)	34 (9,9%)	12 (6,9%)	1,47 (0,72; 3,2)	0,33
DOR (maanden; 95% BI)	6,5	4,2	0,47 (0,17; 1,32)	0,14
CBR, n (%); Odds ratio (95% BI)	34,2%	18,5%	2,3 (1,45; 3,7)	<0,0002

Additionele gegevens over de werkzaamheid zijn beschikbaar uit een gerandomiseerd, open-label, multicenter fase II-onderzoek [JapicCTI-121850] uitgevoerd bij Japanse patiënten met translocatie-gerelateerd sarcoom (TRS), met als meest voorkomende myxoïde ronde-cel-liposarcoom (n=24), synoviasarcoom (n=18), mesenchymaal chondrosarcoom (n=6), en extraskeletair Ewing-sarcoom/PNET, alveolair wekedelensarcoom, alveolair rhabdomyosarcoom en heldercellig sarcoom (elk n=5). Het onderzoek beoordeelde de werkzaamheid en veiligheid van trabectedine *versus* beste ondersteunende zorg (best supportive care, BSC) als tweedelijns- of latere therapie voor patiënten met voortgeschreden TRS die niet reageerden op of intolerant waren voor een standaard chemotherapie-regime. De patiënten kregen de trabectedine-dosis van 1,2 mg/m² aanbevolen voor Japanse patiënten [1,2 mg/m² een keer per 3 weken (q3wk 24-h)]. In totaal 76 Japanse patiënten deden mee aan het onderzoek, waarvan 73 patiënten deel uitmaakten van de uiteindelijke analyse-set. Het primaire eindpunt van het onderzoek was PFS, dat een statistisch significante verbetering liet zijn bij trabectedine t.o.v BSC [HR=0,07; 95% BI: 0,03-0,16; p<0,0001], met een mediane PFS in de trabectedine-groep van 5,6 maanden [95% BI: 4,1-7,5] en van 0,9 maanden in de BSC-groep [95% BI: 0,7-1,0]. De secundaire eindpunten waren onder meer objectieve respons geanalyseerd op basis van de RECIST- en Choi-criteria. Op basis van de RECIST-criteria was de ORR onder patiënten behandeld met trabectedine 3 (8,1%, 95% BI: 1,7-21,9%) en 0 (0%, 95% BI: 0,0-9,7%) onder patiënten behandeld met BSC, terwijl de CBR respectievelijk 24 was (64,9%, 95% BI: 47,5-79,9%) tegenover 0 (0%, 95% BI: 0,0-9,7%). Op basis van de Choi-criteria was de ORR onder patiënten behandeld met trabectedine 4 (10,8%, 95% BI: 3,0-25,4%) en 0 (0%, 95% BI: 0,0-9,7%) onder patiënten behandeld met BSC, terwijl de CBR respectievelijk 7 was (18,9%, 95% BI: 8,0-35,2%) tegenover 0 (0%, 95% BI: 0,0-9,7%).

De werkzaamheid van de combinatie van trabectedine en PLD bij gerecidiveerd ovariumcarcinoom is gebaseerd op ET743-OVA-301, een gerandomiseerd fase 3 onderzoek van 672 patiënten die elke 3 weken trabectedine (1,1 mg/m²) en PLD (30 mg/m²) kregen óf elke 4 weken PLD (50 mg/m²). De primaire analyse van progressievrije overleving is uitgevoerd bij 645 patiënten met meetbare ziekte en beoordeeld met onafhankelijk radiologisch onderzoek. Behandeling in de combinatiearm resulteerde in een risicoreductie van ziekteprogressie van 21% ten opzichte van alleen PLD (HR=0,79; BI: 0,65-0,96; p=0,0190). Secundaire analyses van progressievrije overleving en responspercentages vielen ook

ten gunste van de combinatiearm uit. De resultaten van de belangrijkste werkzaamheidsanalyses zijn samengevat in onderstaande tabel:

Werkzaamheidsanalyses afkomstig uit ET743-OVA-301

	Trabectedine+ PLD	PLD	Hazard/Odds ratio	p-waarde
Progressievrije overleving				
Onafhankelijke radiologische beoordeling, meetbare ziekte*	n=328	n=317		
Mediane progressievrije overleving (95% BI) (maanden)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
Percentage progressievrije overleving na 12 maanden (95% BI) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Onafhankelijke oncologische beoordeling, alle gerandomiseerden	n=336	n=335		
Mediane progressievrije overleving (95% BI) (maanden)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Totale overleving (Definitieve analyse – n=522 voorvallen)				
Alle gerandomiseerden	n=337	n=335		
Mediane totale overleving (95% BI) (maanden)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a
Totale overleving bij de voor platina gevoelige populatie (Definitieve analyse – n=316 voorvallen)				
	n=218	n=212		
Mediane totale overleving (95% BI) (maanden)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 ^a
Totaal responspercentage (ORR, Overall Response Rate)				
Onafhankelijke radiologische beoordeling, alle gerandomiseerden	n=337	n=335		
Totaal responspercentage (95% BI) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^b

* Primaire werkzaamheidsanalyse

^a Logrank-toets

^b Fisher-toets

Op basis van onafhankelijke oncologische beoordeling hadden patiënten met een platinavrij interval < 6 maanden (35% in de arm met trabectedine+PLD en 37% in de arm met alleen PLD) in beide armen een gelijke progressievrije overleving, met in beide armen een mediane progressievrije overleving van 3,7 maanden (HR=0,89; BI: 0,67-1,20). Bij patiënten met een platinavrij interval ≥ 6 maanden (65% in de arm met trabectedine+PLD en 63% in de arm met alleen PLD) was de mediane progressievrije overleving in de arm met trabectedine+PLD 9,7 maanden tegen 7,2 maanden in de arm met alleen PLD (HR=0,66; BI: 0,52-0,85).

In de definitieve analyse was het effect van de combinatie van trabectedine+PLD *versus* enkel PLD op de totale overleving uitgesproken bij patiënten met een platinavrij interval ≥ 6 maanden (voor platina gevoelige populatie: 27,0 *versus* 24,1 maanden, HR=0,83; BI: 0,67-1,04) dan bij patiënten met een

platinavrij interval < 6 maanden (platinaresistente populatie: 14,2 *versus* 12,4 maanden, HR=0,92; BI: 0,70-1,21).

Het voordeel in totale overleving met trabectedine plus PLD was niet te danken aan het effect van opeenvolgende behandelingen, die goed gebalanceerd waren tussen de twee behandelingsarmen.

In de multivariate analyses waarin het platinavrije interval was opgenomen, viel het behandelingseffect op de totale overleving statistisch ten gunste uit van de combinatie van trabectedine+PLD *versus* enkel PLD (alle gerandomiseerden: p=0,0285; voor platina gevoelige populatie: p=0,0319).

Er zijn geen statistisch significante verschillen tussen de behandelarmen gevonden wat betreft globale maten van kwaliteit van leven.

De combinatie trabectedine+PLD in gerecidiveerd ovariumcarcinoom werd ook geëvalueerd in de studie ET743-OVC-3006, een fase-3-onderzoek waarin vrouwen met ovariumcarcinoom na falen van een tweede platinabevattend regime werden gerandomiseerd naar trabectedine (1,1 mg/m²) en PLD (30 mg/m²) elke 3 weken, of PLD (50 mg/m²) elke 4 weken. De studiedeelnemers dienden gevoelig voor platina te zijn (PFI ≥ 6 maanden) na hun eerste platinabevattend regime en een volledige of gedeeltelijke respons te hebben op een tweedelijns, op platina gebaseerde chemotherapie (zonder PFI-restricties), wat betekent dat deze patiënten ofwel platinagevoelig konden zijn (PFI ≥ 6 maanden) of platinaresistent (PFI < 6 maanden) na hun tweede platinabevattend regime. Een post-hoc-analyse stelde vast dat 42% van de deelnemende proefpersonen platinaresistent was (PFI < 6 maanden) na hun laatste platinabevattend regime.

Het primaire eindpunt van studie ET743-OVC-3006 was OS en de secundaire eindpunten omvatten PFS en ORR. De omvang van de studie was zodanig dat ongeveer 670 patiënten werden opgenomen om 514 sterfgevallen waar te nemen en een HR van 0,78 voor OS te detecteren met 80% onderscheidingsvermogen, gegeven een tweezijdig significantieniveau van 0,05, verspreid over twee geplande analyses van OS, de interimanalyse (60% of 308/514 sterfgevallen) en de eindanalyse (514 sterfgevallen). Er werden twee vroege niet-ingeplande futiliteitsanalyses uitgevoerd op verzoek van de onafhankelijke commissie voor gegevensbewaking (IDMC). Na de tweede futiliteitsanalyse, uitgevoerd op 45% van de geplande voorvallen (232/514 sterfgevallen), adviseerde de IDMC stopzetting van de studie vanwege (1) futiliteit van de primaire analyse van OS en (2) excessief risico op basis van een onbalans van de ongewenste voorvallen, niet ten gunste van trabectedine+PLD. Bij de vroegtijdige beëindiging van de studie, stopte 9% (52/572 behandelde) van de proefpersonen met de behandeling, stopte 45% (260/576 gerandomiseerden) met de opvolging, en werd 54% (310/576 gerandomiseerden) geschrappt uit de OS-beoordeling, wat betrouwbare schattingen van de PFS- en OS-eindpunten uitsluit.

Er zijn geen gegevens beschikbaar waarin trabectedine+PLD wordt vergeleken met een op platina gebaseerd regime bij voor platina gevoelige patiënten.

Pediatrische patiënten

In de SAR-2005 fase I-II-studie werden er in totaal 50 pediatrische patiënten opgenomen met rhabdomyosaroom, Ewing-saroom of saroom van de weke delen dat geen rhabdomyosaroom is. Acht patiënten werden behandeld met een dosis van 1,3 mg/m² en 42 met 1,5 mg/m². Om de 21 dagen werd er trabectedine toegediend via een 24 uur durende intraveneuze infusie. Veertig patiënten waren volledig evalueerbaar voor respons. Er werd één gedeeltelijke respons (PR) centraal bevestigd waargenomen: totale RR: 2,5%, BI 95% (0,1%-13,2%). De PR kwam overeen met een patiënt met een alveolair rhabdomyosaroom. De duur van de respons was 6,5 maanden. Er werden geen responsen waargenomen voor Ewing-saroom en NRSTS, [RR: 0%, BI 95% (0%-30,9%)]. Drie patiënten bereikten stabiele ziekte (één met rhabdomyosaroom na 15 cycli, één met fusocellulair saroom na 2 cycli, en één met Ewing-saroom na 4 cycli).

Bijwerkingen waren o.m. omkeerbare verhoging van leverenzymen en hematologische manifestaties; daarnaast werden ook koorts, infectie, uitdroging en trombose/embolie genoteerd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze toediening als infusie met een constante snelheid is de systemisch blootstelling dosisproportioneel bij doses tot en met 1,8 mg/m². Het farmacokinetiek van trabectedine is consistent met een verdeling over meer compartimenten.

Na intraveneuze toediening vertoont trabectedine een hoog schijnbaar distributievolume, consistent met uitgebreide weefsel- en plasma-eiwitbinding (94 tot 98% van trabectedine in plasma wordt aan eiwit gebonden). Bij menselijke proefpersonen ligt het distributievolume van trabectedine bij steady state hoger dan 5.000 l.

Biotransformatie

Cytochroom P450 3A4 is het belangrijkste cytochroom P450 iso-enzym dat verantwoordelijk is voor het oxidatieve metabolisme van trabectedine bij klinisch relevante concentraties. Andere P450-enzymen kunnen aan het metabolisme bijdragen. Trabectedine remt of induceert geen belangrijke cytochroom-P450-enzymen.

Eliminatie

Bij de mens is de eliminatie via de nieren van ongewijzigd trabectedine laag (minder dan 1%). De terminale halfwaardetijd is lang (populatiewaarde van de terminale eliminatiefase: 180 uur). Na een dosis radioactief gelabeld trabectedine toegediend aan kankerpatiënten is de gemiddelde (SD) terugwinning van de totale radioactiviteit in feces 58% (17%), en de gemiddelde (SD) terugwinning in urine 5,8% (1,73%). Op basis van de populatieschatting voor de plasmaklaring van trabectedine (30,9 l/u) en de bloed/plasma-verhouding (0,89) is de klaring van trabectedine in volbloed ongeveer 35 l/u. Deze waarde is ongeveer de helft van de snelheid van de humane bloedstroom door de lever. Dus kan de extractieratio van trabectedine als gemiddeld worden beschouwd. De inter-patiënt-variabiliteit van de populatieschatting voor de plasmaklaring van trabectedine was 49% en de intra-patiënt-variabiliteit was 28%.

Uit een farmacokinetische populatieanalyse bleek dat bij toediening in combinatie met PLD de plasmaklaring van trabectedine met 31% afnam; de plasmafarmacokinetiek van PLD werd niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van trabectedine.

Bijzondere populaties

Uit een farmacokinetische populatieanalyse bleek dat de plasmaklaring van trabectedine niet door leeftijd (bereik 19-83 jaar), geslacht, totaal lichaamsgewicht (bereik 36 tot 148 kg) of lichaamsoppervlak (bereik 0,9 tot 2,8 m²) wordt beïnvloed. Een farmacokinetische populatieanalyse liet zien dat de plasmaconcentraties trabectedine die werden waargenomen in de Japanse populatie bij een dosisniveau van 1,2 mg/m² equivalent waren aan die in de niet-Japanse, westerse populatie bij een dosisniveau van 1,5 mg/m².

Nierfunctiestoornissen

Er is bij de patiënten die in de klinische onderzoeken waren geïncludeerd geen relevante invloed van de nierfunctie, gemeten aan de hand van de creatinineklaring, op de farmacokinetiek van trabectedine waargenomen binnen het bereik van de waarden ($\geq 30,3$ ml/min). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30,3 ml/min. De geringe hoeveelheid (< 9%

bij alle onderzochte patiënten) van de totale radioactiviteit die na een enkele dosis ¹⁴C-gelabeld trabectedine in urine werd teruggewonnen wijst erop dat een nierfunctiestoornis weinig invloed heeft op de eliminatie van trabectedine of de metabolieten ervan.

Leverfunctiestoornissen

Het effect van de leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van trabectedine is beoordeeld bij 15 patiënten met kanker met doses die varieerden van 0,58 tot 1,3 mg/m², toegediend als infuus met een inlooptijd van 3 uur. De geometrisch genormaliseerde blootstellingstijd aan een gemiddelde dosis trabectedine (AUC) was verhoogd met 97% (90% BI: 20%, 222%) bij 6 patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (een verhoogd serumbilirubineniveau van 1,5 tot 3 x ULN en een verhoging in aminotransferases (ASAT of ALAT) < 8 x ULN) na toediening van een enkele dosis trabectedine van 0,58 mg/m² (n=3) of 0,9 mg/m² (n=3) in vergelijking met 9 patiënten met een normale leverfunctie na toediening van een enkele dosis trabectedine van 1,3 mg/m² (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit het preklinisch onderzoek duiden erop dat trabectedine bij blootstelling lager dan het therapeutisch klinisch bereik, in termen van AUC, een beperkt effect heeft op hart en bloedvaten, luchtwegen en centraal zenuwstelsel.

De effecten van trabectedine op de cardiovasculaire en de respiratoire functie is *in vivo* onderzocht (onder narcose gebrachte *cynomolgus*-apen). Er werd een infusieschema van 1 uur gekozen voor het bereiken van maximale plasma waarden (C_{max}-waarden) binnen het bereik van die waarden die in de kliniek werden waargenomen. De bereikte trabectedine-waarden in plasma waren 10,6 ± 5,4 (C_{max}), hoger dan die werden bereikt bij patiënten na een infusie van 1.500 µg/m² gedurende 24 uur (C_{max} van 1,8 ± 1,1 ng/ml) en vergelijkbaar met die werden bereikt na toediening van dezelfde dosis bij 3 uur infusie (C_{max} van 10,8 ± 3,7 ng/ml).

Myelosuppressie en hepatotoxiciteit werden als de primaire toxiciteit voor trabectedine vastgesteld. Tot de waargenomen bevindingen behoorden ook hematopoëtische toxiciteit (ernstige leukopenie, anemie, en lymfoïde depletie en beenmergdepletie) en verhogingen van de leverfunctietests, hepatocellulaire degeneratie, intestinale necrose van epitheel, en ernstige lokale reacties op de plaats van injectie. Renale toxicologische bevindingen werden gedetecteerd in toxiciteitsonderzoeken met meerdere cycli bij apen. Deze bevindingen waren secundair aan een ernstige lokale reactie op de plaats van toediening, en waren daarom onzeker toe te rekenen aan trabectedine; voorzichtigheid moet echter worden gegarandeerd bij de interpretatie van deze renale bevindingen, en behandelinggerelateerde toxiciteit kan niet worden uitgesloten.

Trabectedine is zowel *in vitro* als *in vivo* genotoxisch. Er is geen onderzoek op lange termijn naar carcinogeniciteit uitgevoerd.

Fertiliteitsonderzoek met trabectedine is niet verricht, maar in de toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde dosering werden in de gonaden beperkte histopathologische veranderingen waargenomen. Gezien de aard van de samenstelling (cytotoxisch en mutageen) is het waarschijnlijk dat het reproductie- vermogen wordt aangetast.

Overdracht van trabectedine via de placenta en blootstelling van de foetus aan trabectedine werden gezien in een studie bij zwangere ratten die één intraveneuze dosis ¹⁴C-trabectedine van 0,061 mg/kg kregen. De maximale radioactiviteitsconcentratie in foetaal weefsel was vergelijkbaar met die in het plasma of bloed van de moeder.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur (E330)

Arginine

Fosforzuur, geconcentreerd (voor pH-aanpassing) (E338)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) (E524)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd of verdund worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacons

2 jaar

Na reconstitutie

De chemische en fysische stabiliteit is bij gebruik tot maximaal 25 °C gedurende 30 uur aangetoond. Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk worden verdund en gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt verdund en gebruikt, zijn de opslagduur voorafgaand aan gebruik van het gereconstitueerde product en de opslagvoorwaarden bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij een bewaar temperatuur van 2 °C tot 8 °C, tenzij de reconstitutie in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Na verdunning

Vanaf het tijdstip van reconstitutie is de chemische en fysische stabiliteit bij maximaal 25 °C gedurende 30 uur aangetoond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Trabectedine EVER Pharma 0,25 mg

Type I kleurloze glazen flacon met een butylrubber stop met fluorpolymeercoating, bedekt met een lichtblauwe aluminium flip-off verzegeling, met daarin 0,25 mg trabectedine.

Elke verpakking bevat een flacon.

Trabectedine EVER Pharma 1 mg

Type I kleurloze glazen flacon met een butylrubber stop met fluorpolymeercoating, bedekt met een roze aluminium flip-off verzegeling, met daarin 1 mg trabectedine.

Elke verpakking bevat 1 flacon.

Flacons kunnen al dan niet worden omhuld met een beschermhoes.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding voor intraveneuze infusie

Trabectedine EVER Pharma moet gereconstitueerd en verder verdund worden alvorens de intraveneuze infusie kan plaatsvinden. Geschikte aseptische technieken moeten worden gebruikt om de infusie-oplossing te bereiden (zie instructies voor reconstitutie en verdunning).

Indien gebruikt in combinatie met PLD dient de intraveneuze lijn na toediening van PLD en vóór toediening van trabectedine goed te worden doorgespoeld met 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor infusie. Gebruik van andere verdunningsmiddelen dan 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor infusie voor de doorspoeling van deze lijn kan precipitatie van PLD veroorzaken (zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van PLD voor specifieke hanteringsinstructies).

Instructies voor reconstitutie

Trabectedine EVER Pharma 0,25 mg

Elke flacon met 0,25 mg trabectedine wordt gereconstitueerd in 5 ml water voor injecties. De verkregen oplossing heeft een concentratie van 0,05 mg/ml en is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Voor het injecteren van 5 ml steriel water voor injecties in de flacon wordt een spuit gebruikt. De flacon moet worden geschud totdat het product volledig is opgelost. De gereconstitueerde oplossing is een heldere, kleurloze of iets gelige oplossing, in wezen vrij van zichtbare deeltjes.

Deze gereconstitueerde oplossing bevat 0,05 mg/ml trabectedine. Verdere verdunning is noodzakelijk en dit product is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Trabectedine EVER Pharma 1 mg

Elke flacon met 1 mg trabectedine wordt gereconstitueerd in 20 ml water voor injecties. De verkregen oplossing heeft een concentratie van 0,05 mg/ml en is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Voor het injecteren van 20 ml steriel water voor injecties in de flacon wordt een spuit gebruikt. De flacon moet worden geschud totdat het product volledig is opgelost. De gereconstitueerde oplossing is een heldere, kleurloze of iets gelige oplossing, in wezen vrij van zichtbare deeltjes.

Deze gereconstitueerde oplossing bevat 0,05 mg/ml trabectedine. Verdere verdunning is noodzakelijk en dit product is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Instructies voor verdunning

De gereconstitueerde oplossing moet worden verdund in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of in glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie. Het vereiste volume moet als volgt worden berekend:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{LO (m}^2\text{)} \times \text{individuele dosis (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

LO = lichaamsoppervlak

Als de toediening via een centrale veneuze lijn moet plaatsvinden, moet de juiste hoeveelheid gereconstitueerde oplossing uit de flacon worden opgetrokken en worden toegevoegd aan de infusiezak die ≥ 50 ml oplosmiddel (natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie) bevat, waardoor een concentratie van trabectedine in de infusieoplossing van $\leq 0,030$ mg/ml wordt verkregen.

Als centrale veneuze toegang niet haalbaar is en een perifere veneuze lijn moet worden gebruikt, moet de gereconstitueerde oplossing worden toegevoegd aan een infusiezak met ≥ 1.000 ml oplosmiddel (natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie).

Parenterale oplossingen moeten voorafgaand aan toediening visueel op vreemde deeltjes worden geïnspecteerd. Zodra het infuus is bereid, moet dit onmiddellijk worden toegediend.

Instructies voor verwerking en verwijdering

Trabectedine EVER Pharma is een cytotoxisch geneesmiddel tegen kanker en, net als bij andere potentieel toxische samenstellingen, is bij de verwerking voorzichtigheid geboden. De procedures voor een juiste verwerking en verwijdering van cytostatica dienen te worden gevolgd. Personeel moet worden opgeleid in de juiste technieken voor het reconstitueren en verdunnen van het geneesmiddel en moet tijdens reconstitutie en verdunning beschermende kleding dragen, inclusief masker, bril en handschoenen. Zwanger personeel moet van het werken met dit geneesmiddel worden uitgesloten.

Accidentele aanraking met de huid, ogen of slijmvliezen moet onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water worden behandeld.

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen Trabectedine EVER Pharma enerzijds en type I glazen flessen, zakken en slangen van polyvinylchloride (PVC) en polyethyleen (PE), reservoirs van polyisopreen en implanteerbare vasculaire toegangssystemen van titanium anderzijds.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften voor cytotoxische geneesmiddelen te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Oostenrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 129455 (0,25 mg)
RVG 129456 (1 mg)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 april 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST