

2. august 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Trabektedin "Sun", pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32429

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trabektedin "Sun"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

**Trabektedin "Sun" 0,25 mg**

Hvert hætteglas med pulver indeholder 0,25 mg trabectedin.

En ml af den rekonstituerede opløsning indeholder 0,05 mg trabectedin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas med pulver indeholder 2 mg kalium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**Trabektedin "Sun" 1 mg**

Hvert hætteglas med pulver indeholder 1 mg trabectedin.

En ml af den rekonstituerede opløsning indeholder 0,05 mg trabectedin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas med pulver indeholder 8 mg kalium

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvid til råhvid frysetørret kage eller pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Trabektedin "Sun" er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskredet bløddelssarkom (STS) efter fejlslagen behandling med antracykliner og ifosfamid, eller til patienter som er uegnede til at modtage disse stoffer. Data vedrørende effekt er hovedsagelig baseret på patienter med liposarkom og leiomyosarkom.

I kombination med pegyleret liposomal doxorubicin (PLD) er Trabektedin "Sun" indiceret til behandling af patienter med recidiverende platinsensitiv ovariecancer.

**4.2 Dosering og administration**

Trabektedin "Sun" skal administreres under supervision af en læge, der har erfaring i brugen af kemoterapi. Dets brug bør kun indgives af onkologer eller andet sundhedspersonale, der er specialiseret i indgivelse af cytotoksiske lægemidler.

Dosering

Til behandling af bløddelssarkom er den anbefalede dosis 1,5 mg/m2 legemsoverflade, indgivet som en intravenøs infusion over 24 timer med et interval på tre uger mellem cyklusserne.

Til behandling af ovariecancer indgives Trabektedin "Sun" hver tredje uge som en 3-timers infusion med en dosis på 1,1 mg/m2 umiddelbart efter PLD 30 mg/m2. Med henblik på at minimere risikoen for reaktioner over for PLD-infusionen indgives den første dosis med en hastighed på højst 1 mg/minut. Hvis der ikke observeres infusionsreaktioner, kan efterfølgende PLD-infusioner indgives i løbet af 1 time (se også produktresuméet for PLD for specifikke anvisninger vedrørende indgivelsen).

Alle patienter skal have indgivet kortikosteroider f.eks. 20 mg dexamethason intravenøst 30 minutter inden indgivelse af PLD (ved kombinationsbehandling) eller Trabektedin "Sun" (ved monoterapi); ikke blot som antiemetisk profylakse, men også fordi det tilsyneladende har leverbeskyttende virkning. Yderligere antiemetika kan administreres efter behov.

Følgende kriterier skal være opfyldt for at tillade behandling med Trabektedin "Sun":

* Absolut neutrofiltal (ANC) ≥ 1.500/mm3.
* Blodpladetal ≥ 100.000/mm3.
* Bilirubin ≤ øvre grænse for normal (upper limit of normal - ULN).
* Alkalisk fosfatase ≤ 2,5 x ULN (overvej hepatiske isoenzymer 5-nukleotidase eller gammaglutamyltranspeptidase (GGT), hvis forhøjelsen kunne have ossøse årsager).
* Albumin ≥ 25 g/l.
* Alanin-aminotransferase (ALAT) og aspartat-aminotransferase (ASAT) ≤ 2,5 x ULN.
* Kreatininclearance ≥ 30 ml/min (monoterapi), serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl (≤ 132,6 μmol/l) eller kreatininclearance ≥ 60 ml/min (kombinationsterapi).
* Kreatinfosfokinase (CPK) ≤ 2,5 x ULN.
* Hæmoglobin ≥ 9 g/dl.

De samme kriterier som ovenfor skal være opfyldt inden genbehandling. I modsat fald skal behandlingen udsættes i op til tre uger, indtil kriterierne er opfyldt.

Der bør foretages yderligere monitorering af hæmatologiske parametre - bilirubin, alkalisk fosfatase, aminotransferaser og CPK – ugentlig i behandlingens to første cyklusser og mindst én gang mellem behandlingerne i efterfølgende cyklusser.

Der bør gives den samme dosis i alle cyklusser, forudsat at der ikke observeres grad 3-4-toksicitet, og forudsat at patienten opfylder kriterierne for genbehandling.

*Dosisjusteringer under behandlingen*

Inden genbehandling skal patienterne opfylde de baselinekriterier, der er defineret ovenfor. Hvis en eller flere af de nedenstående hændelser optræder på et hvilket som helst tidspunkt mellem cyklusserne, skal dosis reduceres ét trin ifølge tabel 1 nedenfor i de efterfølgende cyklusser:

* Neutropeni < 500/mm3 varende i mere end 5 dage eller associeret med feber eller infektion.
* Trombocytopeni < 25.000/mm3.
* Forhøjelse af bilirubin > ULN og/eller alkalisk fosfatase > 2,5 x ULN.
* Forhøjelse af aminotransferaser (ASAT eller ALAT) > 2,5 x ULN (monoterapi) eller > 5 x ULN (kombinationsterapi), som ikke er normaliseret ved dag 21.
* En hvilken som helst anden grad 3- eller 4-bivirkning (såsom kvalme, opkastning, træthed).

Hvis en dosis er blevet reduceret på grund af toksicitet, frarådes det at foretage dosisoptrapning i de efterfølgende cyklusser. Hvis en af disse typer toksicitet optræder igen i efterfølgende cyklusser hos en patient, der udviser klinisk gavn af behandlingen, skal dosis reduceres yderligere (se nedenfor). Kolonistimulerende faktorer kan administreres i forbindelse med hæmatologisk toksicitet ifølge lokal standardpraksis.

**Tabel 1. Dosisjusteringsstabel for Trabektedin "Sun" (som enkelt lægemiddel mod bløddelssarkom (STS) eller i kombinationsbehandling mod ovariecancer) og PLD**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Bløddelssarkom** | **Ovariecancer** | |
|  | Trabektedin "Sun" | Trabektedin "Sun" | PLD |
| Startdosisdosis | 1,5 mg/m2 | 1,1 mg/m2 | 30 mg/m2 |
| Første reduktion | 1,2 mg/m2 | 0,9 mg/m2 | 25 mg/m2 |
| Anden reduktion | 1 mg/m2 | 0,75 mg/m2 | 20 mg/m2 |

Se produktresuméet for PLD for yderligere oplysninger vedrørende dosisjusteringer af PLD.

I tilfælde hvor yderligere dosisreduktioner er nødvendige, skal det overvejes at afbryde behandlingen.

*Behandlingens varighed*

I kliniske studier var der ingen prædefinerede grænser for antallet af behandlingscyklusser.

Behandlingen fortsatte så længe, der blev observeret kliniske fordele. Trabectedin er blevet administreret i seks eller flere cyklusser hos 29,5 % og 52 % af de patienter, der blev behandlet med henholdsvis monoterapi- og kombinationsdosis. Monoterapi- og kombinationsregimerne er blevet anvendt i op til henholdsvis 38 og 21 cyklusser. Der er ikke observeret kumulativ toksicitet hos patienter, der gennemgik flere behandlingscyklusser.

*Pædiatrisk population*

Trabektedin "Sun" bør ikke anvendes til børn under 18 år med pædiatriske sarkomer på grund af problemstillinger vedrørende virkning (se pkt. 5.1 for resultater af et studie med pædiatriske sarkomer).

*Ældre*

Der er ikke udført specifikke studier hos ældre personer. Alt i alt var 20 % af de 1.164 patienter i den integrerede sikkerhedsanalyse i de kliniske studier med monoterapi over 65 år. Af de 333 patienter med ovariecancer, der fik trabectedin i kombination med PLD, var 24 % 65 år eller ældre, og 6 % var over 75 år. Der blev ikke observeret relevante forskelle i sikkerhedsprofilen hos denne patientpopulation. Det tyder på, at trabectedins plasmaclearance og distributionsvolumen ikke påvirkes af alder. Der bør derfor ikke som rutine foretages dosisjusteringer, der udelukkende er baseret på alderskriterier.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke foretaget undersøgelser, der inkluderede patienter med nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min i monoterapibehandlingen og < 60 ml/min i kombinationsbehandlingen), og Trabektedin "Sun" må derfor ikke anvendes hos denne patientpopulation (se pkt. 4.4). Trabectedins farmakokinetiske karakteristika taget i betragtning (se pkt. 5.2) er dosisjusteringer ikke påkrævet hos patienter med mild eller moderat nyreinsufficiens.

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med nedsat leverfunktion tilrådes det at udvise særlig forsigtighed, og dosisjusteringer kan være nødvendige, da den systemiske eksponering for trabetedin vil være øget, og risikoen for levertoksicitet kan være øget. Patienter med forhøjede serumbilirubinniveauer ved baseline må ikke behandles med Trabektedin "Sun". Leverfunktionstest bør monitoreres under behandling med Trabektedin "Sun", da dosisjusteringer kan være indikeret (se tabel 1 og pkt. 4.4).

Administration

Intravenøs administration gennem et centralt venekateter anbefales på det kraftigste (se pkt. 4.4 og 6.6).

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for trabectedin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Samtidig alvorlig eller ukontrolleret infektion.
* Amning (se pkt. 4.6).
* Kombination med vaccination mod gul feber (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nedsat leverfunktion

Patienterne skal opfylde specifikke kriterier vedrørende leverfunktionsparametre for at kunne starte behandling med Trabektedin "Sun". Da den systemiske eksponering for trabectedin gennemsnitligt nærmest fordobles (se pkt. 5.2) på grund af den nedsatte leverfunktion, og risikoen for toksiciteter kan blive øget, skal patienter med klinisk relevante leversygdomme såsom aktiv kronisk hepatitis monitoreres nøje og dosis om nødvendigt justeres. Patienter med forhøjede serumbilirubinniveauer må ikke behandles med trabectedin (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Kreatininclearance skal monitoreres inden og under behandlingen. Trabektedin "Sun" monoterapi- og kombinationsregimer må ikke anvendes til patienter med kreatininclearance henholdsvis < 30 ml/min og < 60 ml/min (se pkt. 4.2).

Neutropeni og trombocytopeni

Grad 3- eller 4-neutropeni og trombocytopeni associeret med trabectedin-behandling er indberettet meget hyppigt. Der skal udføres en komplet blodcelletælling, herunder differential- og blodpladetælling ved baseline, ugentlig i de første to cyklusser og derefter én gang mellem cyklusserne (se pkt. 4.2). Patienter, der udvikler feber, bør omgående søge lægehjælp. Hvis dette sker, bør der omgående iværksættes støttende behandling.

Trabektedin "Sun"bør ikke indgives til patienter med baseline-neutrofiltal på under 1.500 celler/mm3 og blodpladetal på under 100.000 celler/mm3. Hvis svær neutropeni (ANC < 500 celler/mm3) varer længere end fem dage eller er forbundet med feber, eller hvis der optræder infektion, anbefales dosisreduktion (se pkt. 4.2).

Kvalme og opkastning

Der skal administreres antiemetisk profylakse med kortikosteroider såsom dexamethason til alle patienter (se pkt. 4.2).

Rabdomyolyse og alvorlige CPK-forhøjelser (> 5 x ULN)

Trabektedin "Sun" må ikke anvendes til patienter med CPK > 2,5 x ULN (se pkt. 4.2). Der er i sjældne tilfælde blevet indberettet rabdomyolyse - sædvanligvis associeret med myelotoksicitet, alvorlige abnormiteter i leverfunktionstests og/eller nyre- eller multiorgansvigt. CPK bør derfor monitoreres nøje, hvis der er mistanke om, at en patient lider af en af disse typer toksicitet eller oplever muskelsvaghed eller muskelsmerte. Hvis der forekommer rabdomyolyse, skal der omgående iværksættes støttende foranstaltninger såsom parenteral hydrering, alkalinisering af urinen og dialyse, som indiceret. Behandlingen med Trabektedin "Sun" bør afbrydes, indtil patienten er kommet sig fuldstændigt.

Der bør udvises forsigtighed, hvis lægemidler, der associeres med rabdomyolyse (f.eks. statiner), administreres samtidig med trabectedin, da risikoen for rabdomyolyse kan være forøget.

Abnormiteter i leverfunktionstests (Liver Function Test - LFT)

Der er hos de fleste patienter indberettet reversible, akutte forhøjelser af aspartat-aminotransferase (ASAT) og alanin-aminotransferase (ALAT). Trabectedin må ikke anvendes til patienter med forhøjet bilirubin. Patienter med forhøjelser af ASAT, ALAT og alkalisk fosfatase mellem cyklusserne kan have behov for dosisjusteringer (se pkt. 4.2).

Reaktioner ved injektionsstedet

Det anbefales på det kraftigste at anvende centralvenøs adgang (se pkt. 4.2). Patienterne kan udvikle en potentielt alvorlig reaktion ved injektionsstedet, hvis trabectedin indgives gennem et perifert venekateter.

Trabectedin-ekstravasation kan forårsage vævsnekrose, der kræver debridement. Der findes ingen specifik antidot mod trabectedin-ekstravasation. Ekstravasation bør håndteres i henhold til lokal standardpraksis.

Allergiske reaktioner

Efter markedsføring er der i meget sjældne tilfælde indberettet overfølsomhedsreaktioner med dødelig udgang i forbindelse med administration af trabectedin, enten alene eller i kombination med PLD (se pkt. 4.3 og 4.8).

Hjerteinsufficiens

Patienterne skal overvåges for hjerterelaterede bivirkninger eller myokardiedysfunktion.

Det skal overvejes at udføre en grundig vurdering af hjertefunktionen, herunder bestemmelse af venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) med ekkokardiogram eller MUGA (*multigated acquisition*)-scanning (isotopkardiografi), før påbegyndelse af trabectedin og med 2 til 3 måneders mellemrum derefter, indtil trabectedin seponeres.

Patienter med LVEF under den nedre normalgrænse (LVEF < LLN), tidligere kumulativ antracyklindosis på > 300 mg/m2, alder > 65 år eller kardiovaskulær sygdom i anamnesen (især patienter, der tager hjertemedicin) kan have en forøget risiko for hjerteinsufficiens ved behandling med trabectedin som monoterapi eller i kombination med doxorubicin.

Trabectedin bør seponeres hos patienter med hjerterelaterede bivirkninger af grad 3 eller 4, der indikerer kardiomyopati, eller hos patienter med en LVEF, som falder til under LLN (vurderet enten som et absolut fald i LVEF på ≥ 15 % eller < LLN med et absolut fald på ≥ 5 %).

Kapillærlækage-syndrom (CLS)

Der er blevet indberettet tilfælde af kapillærlækage-syndrom (Capillary Leak Syndrome - CLS) med trabectedin (herunder tilfælde med dødeligt udfald). Hvis der opstår mulige symptomer på CLS, såsom uforklarligt ødem med eller uden hypotension, bør den behandlende læge genvurdere serumalbuminniveauet. Et hurtigt fald i serumalbuminniveauet kan være tegn på CLS. Hvis diagnosen CLS bekræftes efter udelukkelse af andre forklaringer, bør den behandlende læge seponere trabectedin og påbegynde behandling for CLS ifølge de lokale retningslinjer (se pkt. 4.2 og 4.8).

Andet

Samtidig administration af Trabektedin "Sun" og potente hæmmere af enzym CYP 3A4 bør undgås (se pkt. 4.5). Hvis dette ikke er muligt, kræves der nøje monitorering af toksicitet, og det bør overvejes at nedsætte trabectedin-dosis.

Der bør udvises forsigtighed, hvis lægemidler, der associeres med levertoksicitet, administreres samtidig med trabectedin, da risikoen for levertoksicitet kan være forøget.

Samtidig brug af trabectedin og phenytoin kan reducere phenytoins absorption, hvilket kan medføre forværring af kramper. En kombination af trabectedin og phenytoin eller levende, svækkede vacciner frarådes, og en kombination af trabectedin og vaccine mod gul feber er specifikt kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig brug af trabectedin og alkohol skal undgås (se pkt. 4.5).

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i yderligere 3 måneder efter behandlingen. En eventuel graviditet skal omgående indberettes til den behandlende læge (se pkt. 5.3).

Fertile mænd skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i 5 måneder efter behandlingen (se pkt. 4.6).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

Se også produktresuméet for PLD for yderligere oplysninger vedrørende advarsler og forsigtighedsregler.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Virkningen af andre stoffer på trabectedin

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Da trabectedin hovedsagelig metaboliseres ved CYP 3A4, vil plasmakoncentrationerne af trabectedin sandsynligvis blive forøget hos patienter, som samtidig får indgivet lægemidler, der kan hæmme aktiviteten af dette isoenzym. På samme måde kan samtidig administration af trabectedin og potente inducere af CYP3A4 øge den metabolske clearance af trabectedin. To *in vivo* fase 1-lægemiddelinteraktionsstudier har bekræftet trends i retning af øgede og sænkede trabectedin-eksponeringer ved administration sammen med henholdsvis ketoconazol og rifampicin.

Når ketoconazol blev administreret sammen med trabectedin, blev plasmaeksponeringen for trabectedin øget med cirka 21 % for Cmax og 66 % for AUC, men der blev ikke identificeret nogen nye sikkerhedsproblemer. Tæt monitorering af toksiciteter er nødvendig hos patienter, der modtager trabectedin kombineret med potente CYP3A4-inhibitorer (f.eks. oralt ketoconazol, fluconazol, ritonavir, clarithromycin eller aprepitant), og sådanne kombinationer bør om muligt undgås. Dersom sådanne kombinationer er nødvendige, bør der foretages passende dosisjusteringer i tilfælde af toksicitetet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Når rifampicin blev administreret sammen med trabectedin, medførte det reduceret

plasmaeksponering for trabectedin med cirka 22 % for Cmax og 31 % for AUC. Derfor bør samtidig anvendelse af trabectedin og stærke CYP3A4-inducere (f.eks. rifampicin, phenobarbital, perikon) om muligt undgås (se pkt. 4.4).

Alkoholindtagelse skal undgås under behandlingen med trabectedin på grund af lægemidlets levertoksicitet (se pkt. 4.4).

Prækliniske data har påvist, at trabectedin er et P-gp-substrat. Samtidig administration af hæmmere af P-gp, f.eks. ciclosporin og verapamil, kan ændre trabectedins distribution og/eller elimination.

Relevansen af denne interaktion, f.eks. centralnervesystem- (CNS)-toksicitet, er ikke blevet fastslået. Der skal udvises forsigtighed i sådanne situationer.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data for anvendelse af trabectedin til gravide kvinder. Baseret på trabectedins virkningsmekanisme kan trabectedin dog forårsage alvorlige medfødte misdannelser, hvis det indgives under graviditet. Efter administration til drægtige rotter passerer trabectedin placenta. Trabectedin bør ikke anvendes under graviditet. Hvis graviditet indtræder under behandlingen, skal patienten informeres om de potentielle risici for fostret (se pkt. 5.3), og patienten skal monitoreres omhyggeligt. Hvis trabectedin anvendes i graviditetens sidste fase, bør potentielle bivirkninger monitoreres omhyggeligt hos de nyfødte.

*Kvinder i den fertile alder*

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i yderligere 3 måneder derefter samt omgående informere den behandlende læge, dersom der forekommer graviditet (se pkt. 5.3).

Hvis der forekommer graviditet under behandlingen, skal muligheden for genetisk rådgivning undersøges.

Amning

Det er ukendt, om trabectedin udskilles i human mælk. Udskillelse af trabectedin i mælken er ikke blevet undersøgt hos dyr. Amning er kontraindiceret under behandlingen og tre måneder derefter(se pkt. 4.3).

Fertilitet

Fertile mænd skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i yderligere 5 måneder efter behandlingen (se pkt. 4.4).

Trabectedin kan have genotoksiske virkninger. Der bør inden behandlingen søges rådgivning vedrørende opbevaring af æg eller sæd på grund af risikoen for irreversibel infertilitet på grund af behandlingen med Trabektedin "Sun". Genetisk rådgivning anbefales også til patienter, der ønsker at få børn efter endt behandling.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Imidlertid er der indberettet træthed og/eller asteni hos patienter, der fik trabectedin. Patienter, der oplever nogen af disse bivirkninger under behandlingen, må ikke føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

***a. Oversigt over sikkerhedsprofilen***

De fleste patienter, der behandles med Trabektedin "Sun", kan forventes at få bivirkninger af en eller anden grad (91 % ved monoterapi og 99,4 % ved kombinationsterapi), og under en tredjedel kan forventes at få bivirkninger af sværhedsgrad 3 eller 4 (10 % ved monoterapi og 25 % ved kombinationsterapi). De mest almindelige bivirkninger af en eller anden sværhedsgrad var neutropeni, kvalme, opkastning, forhøjelser af ASAT/ALAT, anæmi, træthed, trombocytopeni, anoreksi og diaré.

Letale bivirkninger er forekommet hos 1,9 % og 0,6 % af de patienter, der blev behandlet med henholdsvis monoterapi- og kombinationsterapiregimer. De var ofte resultatet af en kombination af flere hændelser, herunder pancytopeni, febril neutropeni hvoraf nogle var med sepsis, leverlidelser, nyre- eller multiorgansvigt og rabdomyolyse.

***b. Oversigt over bivirkninger i tabelform***

Den følgende sikkerhedsprofil for Trabektedin "Sun" er baseret på bivirkninger indberettet i kliniske studier, i sikkerhedsstudier, foretaget efter godkendelse, og fra spontane bivirkningsindberetninger.

Tabellen nedenfor viser de bivirkninger, der blev indberettet hos patienter med bløddelssarkom og ovariecancer, der blev behandlet med det anbefalede regime for hver indikation. Der er både anvendt bivirkninger og laboratorieværdier til at udregne hyppighederne.

Bivirkninger er anført efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er klassificeret som meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) og sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Neutropenisk infektion | Sepsis | Septisk chok |  |
| Blod og lymfesystem | Neutropeni  Thrombocytopeni  Anæmi  Leukopeni | Febril neutropeni |  |  |
| Immunsystemet |  | Hypersensibilitet |  |  |
| Metabolisme og ernæring | Nedsat appetit | Dehydrering  Hypokaliæmi |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Insomni |  |  |
| Nervesystemet | Hovedpine | Svimmelhed  Dysgeusi  Perifer sensorisk neuropati  Synkope\* |  |  |
| Hjerte |  | Hjertebanken\* Venstre ventikel dysfunktion\* |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypotension  Rødmen | Kapillærlækagesyndrom |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø  Hoste | Lungeemboli\* | Lungeødem |  |
| Mave-tarm-kanalen | Abdominalsmerter  Kvalme  Opkastning  Forstoppelse  Diaré  Stomatitis | Dyspepsi |  |  |
| Lever og galdeveje | Forhøjet ALAT  Forhøjet ASAT  Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet  Forhøjet Blodbilirubin | Forhøjet gamma-glutamyltransferase |  | Leversvigt |
| Hud og subkutane væv | Palmoplantar erytrodysæstesi-syndrom\* | Udslæt  Alopeci  Hyperpigmenteret hud\* |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Rygsmerter  Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet | Artralgi  Myalgi | Rabdomyolyse |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Træthed  Pyreksi  Ødemer  Slimhindeinflammation\* | Reaktion ved injektionsstedet | Ekstravasation  Bløddelsnekrose |  |
| Undersøgelser | Forhøjet kreatin i blodet  Nedsat albumin i blodet | Vægttab |  |  |

\* Bivirkning kun for patienter med ovariecancer, herunder data fra ET743-OVA-301, et randomiseret fase 3studie med 672 patienter, som enten fik trabectedin (1,1 mg/m2) og PLD (30 mg/m2) hver 3. uge eller PLD (50 mg/m2) hver 4. uge, og fra studiet ET743-OVC-3006, som omfattede 576 patienter, som enten fik PLD (30 mg/m2) efterfulgt af trabectedin (1,1 mg/m2) hver 3. uge eller PLD alene (50 mg/m2) hver 4. uge.

I trabectedin +PLD-armen i ET743-OVA-301 havde ikke-hvide (hovedsageligt asiatiske) patienter en hyppigere forekomst end hvide patienter af grad 3 eller 4 bivirkninger (96 % *versus*87 %) og af alvorlige bivirkninger (44 % *versus*23 % alle grader). Forskellene blev hovedsageligt observeret i forbindelse med neutropeni (93 %*versus*66 %), anæmi (37 %*versus*14 %) og trombocytopeni (41 %*versus*19 %). Hyppigheden af kliniske komplikationer relateret til hæmatologisk toksicitet såsom svære infektioner eller blødning, eller komplikationer, der førte til død eller afbrydelse af behandlingen, var dog sammenlignelig hos de 2 subpopulationer.

***c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger***

*De hyppigste bivirkninger*

*Blod og lymfesystem*

Neutropeni:

Neutropeni er den mest almindelige hæmatologiske toksicitet. Neutropeni fulgte et forudsigeligt mønster med hurtig start og reversibilitet og associeredes sjældent med feber eller infektion. Det neutrofile nadir optrådte med en median på 15 dage og normaliseredes inden for en uge. Analysen per cyklus udført hos patienter, der blev behandlet med monoterapiregimet, viste neutropeni grad 3 og 4 i henholdsvis cirka 19 % og 8 % af cyklusserne. Hos denne population optrådte febril neutropeni hos 2 % af patienterne og i < 1 % af cyklusserne.

Trombocytopeni:

Blødningshændelser associeret med trombocytopeni optrådte hos < 1 % af patienterne behandlet med monoterapiregimet. Analysen per cyklus udført hos disse patienter viste trombocytopeni grad 3 og 4 i henholdsvis cirka 3 % og < 1 % af cyklusserne.

Anæmi:

Anæmi optrådte hos henholdsvis 93 % og 94 % af de patienter, der blev behandlet med monoterapi- og kombinationsregimerne. Procentdelene af patienter, der var anæmiske ved baseline, var henholdsvis 46 % og 35 %. Analysen per cyklus udført hos patienter behandlet med monoterapiregimet viste anæmi grad 3 og 4 i henholdsvis cirka 3 % og 1 % af cyklusserne.

*Lever og galdeveje*

ASAT/ALAT-forhøjelser:

Middeltid til at nå peak-værdier var 5 dage for både ASAT og ALAT. De fleste af værdierne var faldet til grad 1 eller normaliseret ved dag 14-15 (se pkt. 4.4). Analysen per cyklus udført hos patienter behandlet med monoterapiregimet viste grad 3-forhøjelser af ASAT og ALAT i henholdsvis 12 % og 20 % af cyklusserne. Grad 4-forhøjelser af ASAT og ALAT forekom i henholdsvis 1 % og 2 % af cyklusserne. De fleste transaminaseforhøjelser blev inden for 15 dage forbedret til grad 1 eller til de niveauer, der blev målt inden behandlingen, og i mindre end 2 % af cyklusserne gik der mere end 25 dage, inden værdierne blev normaliseret. ALAT- og ASAT-forhøjelser fulgte ikke et kumulativt mønster, men viste en tendens i retning af mindre forhøjelser over tid.

Hyperbilirubinæmi:

Bilirubin når sit maksimum cirka en uge efter starten og normaliseres cirka to uger efter starten.

Leverfunktionstests, der forudså svær toksicitet (opfyldte Hys lov) og kliniske tilfælde af svær leverskade var ualmindelige med mindre end 1 % forekomst af individuelle tegn og symptomer herunder gulsot, hepatomegali eller leversmerte. Mortalitet, hvor der blev konstateret beskadigelse af leveren, forekom hos færre end 1 % af patienterne i begge regimer.

*Andre bivirkninger*

*Nedsat leverfunktion:* Der er indberettet sjældne tilfælde af leverinsufficiens (herunder tilfælde med dødeligt udfald) hos patienter med svære underliggende sygdomme, som blev behandlet med trabectedin, både i kliniske studier og efter markedsføring. Visse potentielle risikofaktorer, der kan have bidraget til øget trabectedin-toksicitet observeret i disse tilfælde, var dosering, som ikke stemte overens med de anbefalede retningslinjer, potentiel CYP3A4-interaktion som følge af flere konkurrerende CYP3A4-substrater eller CYP3A4-hæmmere eller undladelse af dexamethasonprofylakse.

*Kapillærlækage-syndrom (CLS):* Der er blevet indberettet tilfælde af kapillærlækage-syndrom (Capillary Leak Syndrome - CLS) med trabectedin (herunder tilfælde med dødeligt udfald) (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der findes kun begrænsede data vedrørende virkningerne af overdosering med trabectedin. De væsentligste forventede typer toksicitet er gastrointestinal toksicitet, knoglemarvssuppression og levertoksicitet. Der er på nuværende tidspunkt ingen tilgængelig specifik antidot til trabectedin. I tilfælde af en overdosering bør patienten monitoreres nøje, og der bør iværksættes symptomatisk støttende behandling efter behov.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastisk middel, ATC-kode: L01CX01.

Virkningsmekanisme

Trabectedin binder sig til deoxyribonucleinsyrens (DNA’s) minor groove og bøjer derved helixen til DNA’s major groove. Denne binding til DNA udløser en kaskade af hændelser, der påvirker flere transskriptionsfaktorer, DNA-bindende proteiner og DNA-reparationsmekanismer, hvilket resulterer i forstyrrelse af cellecyklussen.

Farmakodynamisk virkning

Trabectedin har vist sig at udvise antiproliferativ *in vitro* og *in vivo-*aktivitet imod en række humane tumorcellelinier og eksperimentelle tumorer, herunder maligniteter såsom sarkomer, brystkræft, ikkesmåcellet lungekræft, æggestokskræft og melanom.

Elektrokardiogram- (ekg-)undersøgelser

I et placebokontrolleret QT/QTc-studie forlængede trabectedin ikke QTc-intervallet hos patienter med fremskreden solid malignitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen og sikkerheden af trabectedin til behandling af bløddelssarkom er baseret på et randomiseret studie med patienter med lokalt fremskredet eller metastatisk lipo- eller leiomyosarkom, hvis sygdom havde udviklet sig eller var recidiveret efter behandling med antracykliner og ifosfamid som mindstekrav. I dette studie blev trabectedin indgivet enten ved 1,5 mg/m2 som en 24-timers intravenøs infusion hver 3. uge eller ved 0,58 mg/m2 ugentlig som en 3-timers intravenøs infusion i 3 uger i en cyklus på 4 uger. Den protokolspecificerede endelig tid til progressionsanalyse (time to progression - TTP) viste en 26,6 % reduktion i den relative risiko for progression for patienter, der blev behandlet i 24-h q3wk-gruppen [Hazard Ratio (HR)= 0,734; Konfidensinterval (CI): 0,554-0,974]. Middel-TTP-værdier var 3,7 måneder (CI: 2,1-5,4 m) i 24-h q3wk-gruppen og 2,3 måneder (CI: 2,0-3,5 m) i 3-h qwk-gruppen (p=0,0302). Der blev ikke påvist signifikante forskelle i den samlede overlevelse (overall survival - OS). Middel-OS med 24-h q3wk-regimet var 13,9 måneder (CI: 12,5-18,6), og 60,2 % af patienterne var i live ved 1 år (CI: 52,0 %-68,5 %).

Yderligere effektdata er tilgængelige fra 3 enkelt-arm, fase II-studie med lignende populationer, behandlet med samme regime. Disse studier evaluerede i alt 100 patienter med lipo- og leiomyosarkom og 83 patienter med andre typer sarkom.

Resultaterne af et *“expanded access"*-program for patienter med bløddelssarkom (STS) (studie ET743-SAR-3002) viser, at blandt de 903 patienter, der blev evalueret for samlet overlevelse (OS), var den gennemsnitlige overlevelsestid 11,9 måneder [95 % CI: 11,2-13,8]. Den gennemsnitlige overlevelse efter histologisk tumortype var 16,2 måneder [95 % CI: 14,1-19,5] for patienter med leimyosarkom og liposarkom og 8,4 måneder for patienter med andre sarkomer. Den gennemsnitlige overlevelsestid var 18,1 måneder [95 % CI: 15,0-26,4] for patienter med liposarkom og 16,2 måneder [95 % CI: 11,7-24,3] for patienter med leiomyosarkom.

Yderligere virkningsdata er tilgængelige fra et randomiseret, aktivt kontrolleret fase 3-studie af trabectedin *versus* dacarbazin (forsøg ET743-SAR-3007) hos patienter, der er under behandling for ikke-resektabel eller metastatisk lipo- eller leiomyosarkom, og som tidligere har modtaget mindst en behandling med antracyklin og ifosfamid eller en behandling med antracyklin og en yderligere cytotoksisk kemoterapikur. Patienterne i trabectedin-gruppen skulle modtage intravenøse injektioner af 20 mg dexamethason inden hver infusion af trabectedin. I alt blev 384 patienter randomiseret til trabectedin-gruppen [1,5 mg/m2 én gang hver 3. uge (q3wk 24-h)] og 193 patienter til dacarbazingruppen (1 g/m2 én gang hver 3. uge). Patienternes medianalder var 56 år (interval 17 til 81), 30 % var mænd, 77 % kaukasiere, 12 % afroamerikanere og 4 % asiater. Patienterne i trabectedin- og dacarbazin-grupperne modtog en median på henholdsvis 4 og 2 cyklusser. Forsøgets primære endepunkt var samlet overlevelse (OS), som omfattede 381 tilfælde af dødsfald (66 % af alle randomiserede patienter): 258 (67,2 %) dødsfald i trabectedin-gruppen og 123 (63,7 %) dødsfald i dacarbazin-gruppen (HR 0,927 [95 % CI: 0,748, 1,150; *p*=0,4920]). Den endelige analyse viste ingen signifikant forskel med en median opfølgning på overlevelse på 21,2 måneder resulterende i en median på 13,7 måneder (95 % CI: 12,2, 16,0) for trabectedin-gruppen og 13,1 måneder (95 % CI: 9,1, 16,2) for dacarbazin-gruppen. De vigtigste sekundære endepunkter er opsummeret i tabellen nedenfor:

**Effektresultater fra studie ET743-SAR-3007**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Endepunkter / Studiepopulation** | **Trabectedin** | **Dacarbazin** | **Hazard / odds ratio** | ***p*-værdi** |
| **Primært endepunkt** | **n=384** | **n=193** |  |  |
| **Samlet overlevelse, n (%)** | 258 (67,2 %) | 123 (63,7 %) | 0,927 (0,748-1,150) | 0,4920 |
| **Sekundære endepunkter** | **n=345** | **n=173** |  |  |
| **PFS (måneder; 95 % CI)** | 4,2 | 1,5 | 0,55 (0,44, 0,70) | *<*0,0001 |
| **ORR,**  **n (%);**  **Odds ratio (95 % CI)** | 34 (9,9 %) | 12 (6,9 %) | 1,47 (0,72, 3,2) | 0,33 |
| **DOR**  **(måneder; 95 % CI)** | 6,5 | 4,2 | 0,47 (0,17, 1,32) | 0,14 |
| **CBR, n (%);**  **Odds ratio (95 % CI)** | 34,2 % | 18,5 % | 2,3 (1,45, 3,7) | <0,0002 |

Yderligere effektdata er tilgængelige fra et randomiseret, åbent fase II-multicenterstudie [JapicCTI121850] udført hos japanske patienter med translokationsrelaterede sarkomer (TRS), hvor de mest almindelige var myksoid rundcellet liposarkom (n=24), synovialt sarkom (n=18), mesenkymalt kondrosarkom (n=6) og ekstraskeletalt Ewings sarkom/PNET, alveolært bløddelssarkom, alveolært rabdomyosarkom og klarcellet sarkom (n=5 for hver). Studiet vurderede effekten og sikkerheden af trabectedin sammenlignet med bedste understøttende behandling (BSC) som andenlinje- eller senere behandling for patienter med fremskreden TRS, der ikke responderede på eller ikke tolererede standard-kemoterapibehandling. Patienterne fik trabectedindosen på 1,2 mg/m2, der anbefales for japanske patienter [1,2 mg/m2 én gang hver 3. uge (q3wk 24-h)]. I alt 76 japanske patienter deltog i studiet, hvoraf 73 patienter blev medtaget i det endelige analysesæt. Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), som viste en statistisk signifikant forbedring for trabectedin i forhold til BSC [HR=0,07; 95 % CI: 0,03-0,16; p<0,0001] med en median PFS i trabectedin-gruppen på 5,6 måneder [95 % CI: 4,1-7,5] og på 0,9 måneder i BSC-gruppen [95 % CI: 0,7-1,0]. De sekundære endepunkter inkluderede objektiv respons analyseret ved anvendelse af RECIST- og Choi-kriterierne. Ved anvendelse af RECIST-kriterierne var den samlede responsrate (ORR) 3 (8,1 %; 95 % CI: 1,7-21,9 %) for trabectedin-gruppen og 0 (0 %; 95 % CI: 0,0-9,7 %) for BSC-gruppen, mens den kliniske gevinstrate (CBR) var henholdsvis 24 (64,9 %; 95 % CI: 47,5-79,9 %) og 0 (0 %; 95 % CI: 0,0-9,7 %). Ved anvendelse af Choi-kriterierne var ORR 4 (10,8 %; 95 % CI: 3,0-25,4 %) for trabectedingruppen og 0 (0 %; 95 % CI: 0,0-9,7 %) for BSC-gruppen, mens CBR var henholdsvis 7 (18,9 %; 95 % CI: 8,0-35,2 %) og 0 (0 %; 95 % CI: 0,0-9,7 %).

Vurdering af effekten af trabectedin /PLD-kombinationen til behandling af recidiverende ovariecancer er baseret på studie ET743-OVA-301, et randomiseret fase 3-studie med 672 patienter, der fik enten trabectedin (1,1 mg/m2) og PLD (30 mg/m2) hver tredje uge eller PLD (50 mg/m2) hver fjerde uge. Den primære analyse af progressionsfri overlevelse (progression free survival - PFS) blev udført hos 645 patienter med målbar sygdom og vurderet ved uafhængig, radiologisk evaluering.

Kombinationsbehandlingen resulterede i en 21 % risikoreduktion med hensyn til sygdomsprogression sammenlignet med PLD alene (HR=0,79; CI: 0,65-0,96; p=0,0190). Sekundære analyser af PFS og responsrate faldt ud til fordel for kombinationsbehandlingen. Resultaterne af de vigtigste effektanalyser er opsummeret i tabellen nedenfor:

**Effektanalyser fra studie ET743-OVA-301**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Trabectedin +PLD** | **PLD** | **Hazard/odds ratio** | **p-værdi** |
| **Progressionsfri overlevelse (PFS)** | | | |  |
| **Uafhængig radiologisk evaluering, *målbar sygdom*\*** | **n=328** | **n=317** |  |  |
| Median PFS (95 % CI) (måneder) | 7,3 (5,9-7,9) | 5,8 (5,5-7,1) | 0,79 (0,65-0,96) | 0,0190 a |
| 12 måneder PFS-rate (95 % CI) (%) | 25,8 (19,7-32,3) | 18,5 (12,9-24,9) |  |  |
| **Uafhængig onkologisk evaluering, *alle randomiserede*** | **n=336** | **n=335** |  |  |
| Median PFS (95 % CI) (måneder) | 7,4 (6,4-9,2) | 5,6 (4,2-6,8) | 0,72 (0,60-0,88) | 0,0008 a |
| **Samlet overlevelse (OS) (endelig analyse - n=522 hændelser)** | | | |  |
| ***Alle randomiserede*** | **n=337** | **n=335** |  |  |
| Median OS (95 % CI) (måneder) | 22,2 (19,3-25,0) | 18,9 (17,1-21,5) | 0,86 (0,72-1,02) | 0,0835 a |
| **Samlet overlevelse hos platinsensitiv population (endelig analyse - n= 316 hændelser)** | | | |  |
|  | n=218 | n=212 |  |  |
| Median OS (95 % CI) (måneder) | 27,0 (24,1-31,4) | 24,1 (20,9-25,9) | 0,83 (0,67-1,04) | 0,1056 a |
| **Samlet responsrate (ORR)** | | | |  |
| **Uafhængig radiologisk evaluering, *alle randomiserede*** | **n=337** | **n=335** |  |  |
| Samlet responsrate (95 % CI) (%) | 27,6 (22,9-32,7) | 18,8 (14,8-23,4) | 1,65 (1,14-2,37) | 0,0080 b |

\* Primær effektanalyse

a Log rank test

b Fishers test

Baseret på den uafhængige onkologiske evaluering havde patienter med et platinfrit interval (platinum-free interval - PFI) < 6 måneder (35 % i trabectedin +PLD- og 37 % i PLD-armen) sammenlignelige PFS i de to arme, hvor begge viste en median PFS på 3,7 måneder (HR=0,89; CI: 0,67-1,20). Hos patienter med et PFI ≥ 6 måneder (65 % i trabectedin+PLD- og 63 % i PLD-armen) var den mediane PFS 9,7 måneder i trabectedin +PLD-armen sammenlignet med 7,2 måneder i PLD-monoterapiarmen (HR=0,66; CI: 0,52-0,85).

I den endelige analyse var effekten af trabectedin +PLD-kombinationen *vs.* PLD alene på den samlede overlevelse mere udtalt hos patienter med et PFI ≥ 6 måneder (platinsensitiv population: 27,0 *vs.* 24,1 måneder: HR=0,83; CI: 0,67-1,04) end hos patienter med et PFI < 6 måneder (platinresistent population: 14,2 *vs.* 12,4 måneder: HR=0,92; CI: 0,70-1,21).

Fordelen i OS med trabectedin plus PLD skyldtes ikke effekten af efterfølgende behandlinger, som var velbalanceret mellem de to behandlingsarme.

I multivariat analyserne, der inkluderede PFI, var behandlingseffekten på samlet overlevelse statistisk signifikant til fordel for trabectedin +PLD-kombinationen *versus* PLD alene (alle randomiserede: p = 0,0285; platinsensitiv population: p = 0,0319).

Trabectedin +PLD-kombinationen ved recidiverende ovariecancer blev ligeledes evalueret i studiet ET743-OVC-3006, et fase 3-studie i hvilket kvinder med ovariecancer efter svigt af andenlinje platinbaseret regime blev randomiseret til trabectedin (1,1 mg/m2) og PLD (30 mg/m2) hver 3. uge eller PLD (50 mg/m2) hver 4. uge. Det var et krav, at studiedeltagerne var platinsensitive (PFI ≥ 6 måneder) efter deres første platinbaserede regime og havde komplet eller partielt respons efter andenlinje platinbaseret kemoterapi (uden PFI-restriktioner), hvilket betyder, at disse patienter enten kunne være platinsensitive (PFI ≥ 6 måneder) eller platinresistente (PFI < 6 måneder) efter deres andet platinbaserede regime. En post hoc-analyse viste, at 42 % af de deltagende patienter var platinresistente (PFI < 6 måneder) efter deres sidste platinbaserede regime.

Det primære endepunkt for studie ET743-OVC-3006 var OS, og sekundære endepunkter inkluderede PFS og ORR. Studiet havde en størrelse, der tillod deltagelse af cirka 670 patienter med henblik på at kunne observere 514 dødsfald for at registrere en HR på 0,78 for OS med 80 % styrke med et tosidet signifikansniveau på 0,05 spredt over to planlagte analyser af OS: interimanalyse (60 % eller 308/514 dødsfald) og endelig analyse (514 dødsfald). Der blev udført to tidlige uplanlagte futilitetsanalyser på anmodning fra *the Independent Data Monitoring Committee* (IDMC). Efter den anden futilitetsanalyse, der blev udført ved 45 % af de planlagte hændelser (232/514 dødsfald), anbefalede IDMC, at studiet blev afbrudt på grund af (1) futilitet af den primære analyse af OS og (2) overdreven risiko baseret på ubalance af bivirkninger, der ikke var fordelagtig for trabectedin +PLD. Ved den førtidige afslutning af studiet, afbrød 9 % (52/572 behandlede) af patienterne behandlingen, 45 % (260/576 randomiserede) afbrød opfølgning og 54 % (310/576 randomiserede) blev udelukket fra vurdering af OS, hvilket udelukkede pålidelige estimater af endepunkterne PFS og OS.

Der foreligger ingen data, der sammenligner trabectedin +PLD med et platinbaseret regime hos platinfølsomme patienter.

Der blev ikke fundet statistisk signifikante forskelle mellem behandlingsarmene i globale målinger af livskvalitet.

Pædiatrisk population

I fase I-II-studiet SAR-2005 deltog i alt 50 pædiatriske patienter med rabdomyosarkom, Ewings sarkom eller non-rabdomyosarkom-bløddelssarkom (NRSTS). Otte patienter blev behandlet med en dosis på 1,3 mg/m2 og 42 med 1,5 mg/m2. Trabectedin blev indgivet som en 24-timers intravenøs infusion hver 21. dag. 40 patienter var fuldt evaluerbare for respons. En centralt bekræftet partiel respons blev observeret: samlet RR: 2,5 % (95 % CI: 0,1 %-13,2 %). Den partielle respons svarede til en patient med alveolært rabdomyosarkom. Responsvarigheden var 6,5 måneder. Der blev ikke observeret nogen respons for Ewings sarkom og NRSTS [RR: 0 % (95 % CI: 0 %-30,9 %)]. Tre patienter opnåede stabil sygdom (én med rabdomyosarkom efter 15 cyklusser, én med tencellesarkom efter 2 cyklusser og én med Ewings sarkom efter 4 cyklusser).

Bivirkninger omfattede reversibelt forhøjede leverenzymer og hæmatologiske hændelser; der blev desuden rapporteret feber, infektion, dehydrering og trombose/emboli.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Systemisk eksponering efter intravenøs administration som en infusion med konstant hastighed er dosisproportional ved doser op til og med 1,8 mg/m2. Trabectedins farmakokinetiske profil er overensstemmende med en "*multiple-compartment*" dispositionsmodel.

Efter intravenøs administration viser trabectedin et højt tilsyneladende fordelingsvolumen i overensstemmelse med ekstensiv vævs- og plasmaproteinbinding (94 % til 98 % af trabectedin i plasma er proteinbundet). Trabectedins fordelingsvolumen ved steady-state hos forsøgspersoner overskrider 5.000 l.

Biotransformation

Cytokrom P450 3A4 er det vigtigste cytokrom P450-isozym, der er ansvarlig for trabectedins oxidative metabolisme ved klinisk relevante koncentrationer. Andre P450-enzymer kan medvirke til metaboliseringen. Trabectedin hverken inducerer eller hæmmer væsentlige cytokrom P450-enzymer.

Elimination

Den renale elimination af uændret trabectedin hos mennesker er lav (mindre end 1 %). Den terminale halveringstid er lang (populationsværdien af den terminale eliminationsfase er 180 timer). Efter at en dosis radiomærket trabectedin er indgivet til kræftpatienter, er den fækale middelgenindvinding (SD) af den totale radioaktivitet 58 % (17 %), og middelgenindvinding fra urinen (SD) er 5,8 % (1,73 %). Baseret på populationsestimeringen for trabectedins plasmaclearance (30,9 l/t) og blod/plasmaforhold (0,89) er trabectedins clearance i fuldblod cirka 35 l/t. Denne værdi er cirka halvdelen af det hepatiske blod-flow hos mennesker. Trabectedins ekstraktionsforhold kan derfor betragtes som moderat. I populationsestimeringen for trabectedins plasmaclearance var variabiliteten patienterne imellem 49 %, og variabiliteten hos den enkelte patient var 28 %.

En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at ved administration i kombination med PLD faldt plasmaclearance af trabectedin med 31 %. Plasmafarmakokinetikken af PLD blev ikke påvirket af samtidig administration af trabectedin.

Specielle populationer

En farmakokinetisk analyse af populationen viste, at trabectedins plasmaclearance hverken påvirkes af alder (i området 19-83 år), køn, total legemsvægt (interval: 36 til 148 kg) eller legemsoverflade (interval: 0,9 til 2,8 m2).

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at plasmakoncentrationerne af trabectidin, der blev iagttaget hos den japanske population ved et dosisniveau på 1,2 mg/m2, svarede til de koncentrationer, der blev opnået hos den ikke-japanske, vestlige population ved 1,5 mg/m2.

*Nedsat nyrefunktion*

Nyrefunktionen, målt ved kreatininclearance, har ingen relevant indflydelse på trabectedins farmakokinetik inden for det område af værdier (≥ 30,3 ml/min), der er til stede hos patienter i de kliniske studier. Der er ingen tilgængelige data fra patienter, der viser en kreatininclearance på mindre end 30,3 ml/min. Den lave genindvinding (< 9 % hos alle undersøgte patienter) af total radioaktivitet i urinen efter en enkelt dosis 14C-mærket trabectedin viser, at nedsat nyrefunktion kun har ringe indflydelse på eliminationen af trabectedin eller på dets metabolitter.

*Nedsat leverfunktion*

Effekten af nedsat leverfunktion på trabectedins farmakokinetik er blevet vurderet hos 15 cancerpatienter ved doser i intervallet fra 0,58 til 1,3 mg/m2 administreret som 3-timers infusion. Den geometriske normaliserede trabectedineksponering (AUC) ved middeldosis steg med 97 % (90 % CI: 20 %, 222 %) hos 6 patienter med moderat nedsat leverfunktion (forhøjede serumbilirubinniveauer fra 1,5 til 3 x ULN og stigning i aminotransferaser (ASAT eller ALAT) < 8 x ULN) efter administration af en enkelt trabectedindosis på 0,58 mg/m2 (n=3) eller 0,9 mg/m2 (n=3) sammenlignet med 9 patienter med normal leverfunktion efter administration af en enkelt trabectedindosis på 1,3 mg/m2 (se pkt. 4.2 og 4.4).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser, at trabectedin har begrænset effekt på det kardiovaskulære og respiratoriske system og på centralnervesystemet ved eksponeringer under det terapeutiske, kliniske område AUC areal under kurve.

Virkningen af trabectedin på den kardiovaskulære og respiratoriske funktion er blevet undersøgt *in vivo* (bedøvede Cynomolgus-aber). Der blev valgt en 1-times infusionsplan til at opnå maksimale plasmakoncentrationerer (Cmax værdier) inden for de områder, der blev observeret på hospitalet/klinikken. De opnåede plasmakoncentrationer af trabectedin var 10,6 ± 5,4 (Cmax) højere end de koncentrationer, der blev nået hos patienter efter infusion af 1500 µg/m2 i 24 timer (Cmax på 1,8 ± 1,1 ng/ml), og tilsvarende de koncentrationer der blev nået efter administration af samme dosis ved en 3-timers infusion (Cmax på 10,8 ± 3,7 ng/ml).

Myelosuppression og levertoksicitet blev identificeret som den primære toksicitet i forbindelse med trabectedin. De observerede fund inkluderede hæmatopoietisk toksicitet (svær leukopeni og anæmi samt lymfoid depletion og depletion af knoglemarven) såvel som en forhøjelse i leverfunktionstests, hepatocellulær degeneration, intestinal epitelnekrose og svære lokale reaktioner ved injektionsstedet. Der blev påvist nyretoksiske fund i toksicitetsstudier med mange cyklusser, der blev udført med aber. Disse fund var sekundære til svære lokale reaktioner ved administrationsstedet og kunne derfor ikke nødvendigvis tilskrives trabectedin. Imidlertid skal der udvises forsigtighed i fortolkningen af disse renale fund, og behandlingsrelateret toksicitet kan ikke udelukkes.

Trabectedin er genotoksisk både *in vitro* og *in vivo*. Der er ikke udført langvarige karcinogenicitetsstudier.

Der er ikke udført fertilitetsstudier med trabectedin, men der blev observeret begrænsede histopatologiske ændringer i gonaderne i de toksicitetsstudier, hvor der blev givet gentagne doser. Stoffets art taget i betragtning (cytotoksisk og mutagent) er det sandsynligt, at stoffet vil påvirke forplantningsevnen.

Overførsel af trabectedin via placenta og fostereksponering blev observeret i et studie med drægtige rotter, der fik en enkelt intravenøs dosis 14C-trabectedin på 0,061 mg/kg. Den maksimale radioaktive koncentration i vævet hos fostrene var den samme som i moderens plasma eller blod.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Saccharose (E473)

Kaliumdihydrogenphosphat (E340)

Phosphorsyre (E 338) (til pH-justering)

Kaliumhydroxid (E 525) (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes eller fortyndes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnede hætteglas: 2 år.

Efter rekonstitution

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i 30 timer op til 25 ºC.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det rekonstituerede koncentrat fortyndes og anvendes med det samme. Hvis det ikke fortyndes og anvendes med det samme, er brugsfærdig opbevaringstid og forhold inden brugen af det rekonstituerede koncentrat brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 ºC - 8 ºC, medmindre det er blevet rekonstitueret under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold.

Efter fortynding

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i 30 timer op til 25 ºC.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 ºC - 8 ºC).

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Type I klart glashætteglas med fluorotech bromobutyl gummiprop dækket af en aluminium flip-off-forsegling, indeholdende 0,25 mg eller 1 mg trabectedin.

Hver karton indeholder ét hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Klargøring til intravenøs infusion

Trabektedin "Sun" skal rekonstitueres og yderligere fortyndes inden intravenøs infusion. Der skal anvendes passende aseptisk teknik til tilberedning af infusionsvæsken (se Anvisninger for rekonstitution og fortynding).

Når gives i kombination med PLD, skal den intravenøse slange gennemskylles grundigt med 50 mg/ml (5 %) glucoseinfusionsvæske, opløsning, efter administration af PLD og inden administration af Trabektedin "Sun". Brugen af et andet fortyndingsmiddel end 50 mg/ml (5 %) glucoseinfusionsvæske, opløsning, til denne gennemskylning af slangen kan forårsage udfældning af PLD (se også produktresuméet for PLD for specifikke anvisninger vedrørende håndteringen.)

*Anvisninger for rekonstitution*

Trabektedin "Sun" 0,25 mg

Hvert hætteglas med 0,25 mg trabectedin rekonstitueres med 5 ml vand til injektionsvæsker.

Den opløsning, der hermed opnås, har en koncentration på 0,05 mg/ml og er kun til engangsbrug.

Med en sprøjte injiceres 5 ml vand til injektionsvæsker i hætteglasset. Hætteglasset skal rystes, indtil pulveret er helt opløst. Den rekonstituerede opløsning er en klar, farveløs eller let gullig opløsning, i alt væsentligt fri for synlige partikler.

Den rekonstituerede opløsning indeholder 0,05 mg/ml trabectedin. Opløsningen skal fortyndes yderligere og er kun til engangsbrug.

Trabektedin "Sun" 1 mg

Hvert hætteglas med 1 mg trabectedin rekonstitueres med 20 ml vand til injektionsvæsker. Den opløsning, der hermed opnås, har en koncentration på 0,05 mg/ml og er kun til engangsbrug.

Med en sprøjte injiceres 20 ml vand til injektionsvæsker i hætteglasset. Hætteglasset skal rystes, indtil pulveret er helt opløst. Den rekonstituerede opløsning er en klar, farveløs eller let gullig opløsning, i alt væsentligt fri for synlige partikler.

Den rekonstituerede opløsning indeholder 0,05 mg/ml trabectedin. Opløsningen skal fortyndes yderligere og er kun til engangsbrug.

*Anvisninger for fortynding*

Den rekonstituerede opløsning fortyndes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsvæske, opløsning eller med 50 mg/ml (5 %) glucoseinfusionsvæske, opløsning. Beregn den krævede mængde på følgende måde:

## Volumen (ml) = BSA (m2) x individuel dosis (mg/m2)

0,05 mg/ml

BSA = *Body Surface Area* (legemsoverflade)

Hvis indgiften skal foretages via et centralt venekateter, trækkes den passende mængde rekonstitueret opløsning op fra hætteglasset og overføres til en infusionspose indeholdende ≥ 50 ml fortyndingsmiddel (9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsvæske, opløsning eller 50 mg/ml (5 %) glucoseinfusionsvæske, opløsning), så infusionsopløsningens trabectedinkoncentration er ≤ 0,030 mg/ml.

Hvis centralvenøs adgang ikke er mulig, og der må anvendes en perifer venøs adgang, skal den rekonstituerede opløsning overføres til en infusionspose indeholdende ≥ 1 000 ml fortyndingsmiddel (9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsvæske, opløsning eller 50 mg/ml (5 %) glucoseinfusionsvæske, opløsning).

Den parenterale opløsning skal inspiceres visuelt for partikler inden indgift. Når først infusionen er klargjort, bør den indgives med det samme.

Anvisninger for håndtering og bortskaffelse

Trabektedin "Sun" er et cytotoksisk anticancerlægemiddel, og som med andre potentielt toksiske stoffer skal der udvises forsigtighed under håndteringen. Procedurerne for korrekt håndtering og bortskaffelse af cytotoksiske lægemidler skal følges. Personalet skal uddannes i de korrekte teknikker til rekonstitution og fortynding af lægemidlet, og de skal bære beskyttelsestøj herunder maske, beskyttelsesbriller og handsker under rekonstitutions- og fortyndingsprocessen. Gravide medarbejdere skal udelukkes fra at arbejde med dette lægemiddel.

Utilsigtet kontakt med hud, øjne eller slimhinder skal behandles omgående med rigelige mængder vand.

Der er ikke blevet observeret uforligeligheder mellem Trabektedin "Sun" og type I glasflasker, polyvinylklorid (PVC) og polyethylen (PE) poser og slanger, polyisopren-reservoirer og implanterbare veneportsystemer af titanium.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoksiske lægemidler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

0,25 mg: 65881

1 mg: 65882

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. august 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-