

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Yondelis 0,25 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Yondelis 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Yondelis 0,25 mg

Hvert hætteglas med pulver indeholder 0,25 mg trabectedin.

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med pulver indeholder 2 mg kalium og 0,1 g saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Yondelis 1 mg

Hvert hætteglas med pulver indeholder 1 mg trabectedin.

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med pulver indeholder 8 mg kalium og 0,4 g saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til offwhite pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Yondelis 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 Yondelis indiceret til behandling af patienter med recidiverende platinsensitiv ovariecancer.

4.2 Dosering og administration

Yondelis skal administreres under supervision af en læge, der har erfaring i brugen af kemoterapi. Yondelis 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 Yondelis 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 Yondelis (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 Yondelis:

- Absolut neutrofil (ANC) $\geq 1.500/\text{mm}^3$.
- Blodpladetal $\geq 100.000/\text{mm}^3$.
- Bilirubin $\leq$ øvre grænse for normal (upper limit of normal - ULN).
- Alkalisk fosfatase $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (overvej hepatiske isoenzymer 5-nukleotidase eller gammaglutamyltranspeptidase (GGT), hvis forhøjelsen kunne have ossøse årsager).
- Albumin $\geq 25 \text{ g/l}$.
- Alanin-aminotransferase (ALAT) og aspartat-aminotransferase (ASAT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.
- Kreatininclearance $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monoterapi), serumkreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$) eller kreatininclearance $\geq 60 \text{ ml/min}$ (kombinationsterapi).
- Kreatinfosfokinase (CPK) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.
- Hæmoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$.

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 $< 500/\text{mm}^3$ varende i mere end 5 dage eller associeret med feber eller infektion.
- Trombocytopeni $< 25.000/\text{mm}^3$.
- Forhøjelse af bilirubin $> \text{ULN}$ og/eller alkalisk fosfatase $> 2,5 \times \text{ULN}$.

- Forhøjelse af aminotransferaser (ASAT eller ALAT) $> 2,5 \times \text{ULN}$ (monoterapi) eller $> 5 \times \text{ULN}$ (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 Yondelis (som enkelt lægemiddel mod bløddelssarkom (STS) eller i kombinationsbehandling mod ovariecancer) og PLD

	Bløddelssarkom	Ovariecancer	
	Yondelis	Yondelis	PLD
Startdosisdosis	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Første reduktion	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Anden reduktion	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

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. Yondelis 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

Yondelis 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 leverfunktion

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

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 Yondelis 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.

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 Yondelis. 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. Yondelis 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 Yondelis-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.

Yondelis bør ikke indgives til patienter med baseline-neutrofil på under 1.500 celler/mm³ og blodpladetæl 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 ($> 5 \times \text{ULN}$)

Trabectedin må ikke anvendes til patienter med CPK $> 2,5 \times \text{ULN}$ (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, alkalisering af urinen og dialyse, som indiceret. Behandlingen med Yondelis 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). Yondelis 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 hjerte relaterede 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 ($\text{LVEF} < \text{LLN}$), tidligere kumulativ antracyklindosis på $> 300 \text{ mg/m}^2$, 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 hjertelaterede 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 $\geq 15\%$ eller $< \text{LLN}$ med et absolut fald på $\geq 5\%$).

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 Yondelis 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 meget sikker kontraception under behandlingen og i yderligere 8 måneder efter behandlingen. En eventuel graviditet skal omgående indberettes til den behandlende læge (se pkt. 5.3).

Fertile mænd skal anvende meget 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, d.v.s. 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 metaboliske clearance af trabectedin. To in vivo fase 1-lægemiddel-interaktionsstudier 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 $C_{\max}$ 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 (fx 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 toksicitet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Når rifampicin blev administreret sammen med trabectedin, medførte det reduceret plasmaeksponering for trabectedin med cirka 22 % for $C_{\max}$ og 31 % for AUC. Derfor bør samtidig anvendelse af trabectedin og stærke CYP3A4-inducere (fx 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 meget sikker kontraception under behandlingen og i yderligere 8 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 meget 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 Yondelis. 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

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

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De fleste patienter, der behandles med Yondelis, 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.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Den følgende sikkerhedsprofil for Yondelis 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 ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og sjælden ($\geq 1/10.000$ 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	Kapillærlækage-syndrom	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø Hoste	Lungeemboli*	Lungeødem	
Mave-tarm-kanalen	Abdominal smerter Kvalme Opkastning Forstoppelse Diaré Stomatitis	Dyspepsi		
Lever og galdeveje	Forhøjet ALAT Forhøjet ASAT Forhøjet Alkalisk fosfatase i blodet Forhøjet Blodbilirubin	Gamma glutamyltransferase forhøjet		Leversvigt
Hud og subkutane væv	Palmoplantar erytrodysestesi-syndrom*	Udslæt Alopeci Hyperpigmenteret hud*		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmerte Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet	Artralgi Myalgi	Rabdomyolyse	
Nyrer og urinveje		Akut nyreskade		
Almene symptomer og reaktioner på administrationssstedet	Træthed Pyreksi Ødeme Slimhindeinflammation*	Reaktion ved injektionsstedet	Ekstravasation Bløddelsnekrose	
Undersøgelser	Forhøjet kreatin i blodet Nedat albumin i blodet	Vægttab		

* Bivirkning kun for patienter med ovariecancer, herunder data fra ET743-OVA-301, et randomiseret fase 3-studie 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 Yondelis+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.

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. 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 dexamethason-profylakse.

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 **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

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.

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, ikke-småcellet 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 leiomyosarkom 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 antracyclin og ifosfamid eller en behandling med antracyclin og en yderligere cytotoxisk 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 dacarbazin-gruppen (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 [JapicCTI-121850] udført hos japanske patienter med translokationsrelaterede sarkomer (TRS), hvor de mest almindelige var myksoide rundcellet liposarkom (n=24), synovialt sarkom (n=18), mesenkymalt kondrosarkom (n=6) og ekstraskelletalt Ewings sarkom/PNET, alveolært bløddelssarkom, alveolært rhabdomyosarkom 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]. 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 gevinst (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 trabectedin-gruppen 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 Yondelis/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

	Yondelis+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 Yondelis+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 Yondelis+PLD- og 63 % i PLD-armen) var den mediane PFS 9,7 måneder i Yondelis+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 Yondelis+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 Yondelis 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 Yondelis+PLD-kombinationen *versus* PLD alene (alle randomiserede: p = 0,0285; platinsensitiv population: p = 0,0319).

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

Yondelis+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 Yondelis (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

platin-sensitive (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 Yondelis+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 Yondelis+PLD med et platinbaseret regime hos platinfølsomme patienter.

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 tencellessarkom efter 2 cyklusser og én med Ewings sarkom efter 4 cyklusser).

Bivirkninger omfattede reversibelt forhøjede leverenzymen 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-enzymen kan medvirke til metabolismen. Trabectedin hverken inducerer eller hæmmer væsentlige cytokrom P450-enzymen.

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/plasma-forhold (0,89) er trabectedins clearance i fuldblood 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 trabectedin, 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 ($\geq 30,3$ 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 trabectedineksposering (AUC) ved middeldosis steg med 97 % (90 % CI: 20 %, 222 %) hos 6 patienter med moderat nedsat leverfunktion (forhøjede serum bilirubinniveauer 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 plasmakoncentrationer ($C_{\max}$ værdier) inden for de områder, der blev observeret på hospitalet/klinikken. De opnåede plasmakoncentrationer af trabectedin var $10,6 \pm 5,4$ ($C_{\max}$) højere end de koncentrationer, der blev nået hos patienter efter infusion af 1500 µg/m² i 24 timer

($C_{\max}$ på $1,8 \pm 1,1$ ng/ml), og tilsvarende de koncentrationer der blev nået efter administration af samme dosis ved en 3-timers infusion ($C_{\max}$ på $10,8 \pm 3,7$ 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 epitelnecrose 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 fostereksponeering blev observeret i et studie med drægtige rotter, der fik en enkelt intravenøs dosis ^{14}C -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

Kaliumdihydrogenphosphat

Phosphorsyre (til pH-justering)

Kaliumhydroxid (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:

60 måneder.

Efter rekonstitution

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

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 °C - 8 °C, 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 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Yondelis 0,25 mg

Type I farveløst glashætteglas med butylgummiprop, dækket af en aluminium flip-off-forsegling, indeholdende 0,25 mg trabectedin.

Hvert karton indeholder ét hætteglas.

Yondelis 1 mg

Type I farveløst glashætteglas med butylgummiprop, dækket af en aluminium flip-off-forsegling, indeholdende 1 mg trabectedin.

Hvert karton indeholder ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring til intravenøs infusion

Yondelis skal rekonstitueres og yderligere fortyndes inden intravenøs infusion. Der skal anvendes passende aseptisk teknik til tilberedning af infusionsvæsken (se Vejledning i rekonstitution og fortynding).

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

Anvisninger for rekonstitution

Yondelis 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. Opløsningen 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.

Yondelis 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. Opløsningen 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:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{individuel dosis (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

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 $\leq 0,030$ 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 $\geq 1\,000$ 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

Yondelis er et cytotoxisk anticancerlægemiddel, og som med andre potentielt toksiske stoffer skal der udvises forsigtighed under håndteringen. Procedurerne for korrekt håndtering og bortskaffelse af cytotoxiske 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 uforlideligheder mellem Yondelis og type I glasflasker, polyvinylklorid (PVC) og polyethylen (PE) poser og slanger, polyisopren-reservoirer og implanterbare veneporssystemer af titanium.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Yondelis 0,25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. september 2007

Dato for seneste fornyelse: 3. august 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton – 0,25 mg hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Yondelis 0,25 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
trabectedin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 0,25 mg trabectedin.
1 ml af den rekonstituerede opløsning indeholder 0,05 mg trabectedin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: saccharose, kaliumdihydrogenphosphat, phosphorsyre og kaliumhydroxid.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas med 0,25 mg trabectedin

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og yderligere fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk: Skal håndteres med forsigtighed.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se indlægssedlen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/417/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Etiket til hætteglas – 0,25 mg hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Yondelis 0,25 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
trabectedin
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,25 mg trabectedin

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton – 1 mg hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Yondelis 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
trabectedin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 1 mg trabectedin.
1 ml af den rekonstituerede opløsning indeholder 0,05 mg trabectedin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: saccharose, kaliumdihydrogenphosphat, phosphorsyre og kaliumhydroxid.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas med 1 mg trabectedin

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og yderligere fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk: Skal håndteres med forsigtighed.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se indlægssedlen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/417/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Etiket til hætteglas – 1 mg hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Yondelis 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
trabectedin
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 mg trabectedin

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Yondelis 0,25 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Yondelis 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
(trabectedin)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at få Yondelis
3. Sådan skal De bruge Yondelis
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Yondelis indeholder det aktive indholdsstof trabectedin. Yondelis er et middel mod kræft, som virker ved at forhindre kræftcellerne i at formere sig.

Yondelis anvendes til behandling af patienter med fremskredet bløddelssarkom, når forudgående lægemidler har været uden succes, eller patienterne har været uegnede til at få dem. Bløddelssarkom er en ondartet sygdom, der begynder et eller andet sted i bløddelene som f.eks. muskler, fedt eller andre væv (f.eks. brusk eller blodkar).

Yondelis i kombination med pegyleret liposomal doxorubicin (PLD: et andet lægemiddel mod kræft) anvendes til behandling af patienter med ovariekræft (kræft i æggestokkene), der er vendt tilbage efter mindst én tidligere behandling, og hvor patienterne ikke er resistente over for anticancerlægemidler, der indeholder platinkomponenter.

2. Det skal De vide, før De begynder at få Yondelis

Brug ikke Yondelis

- hvis De er allergisk over for trabectedin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Yondelis (angivet i punkt 6).
- hvis De har alvorlige infektioner.
- hvis De ammer.
- hvis De skal vaccineres mod gul feber.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De bruger Yondelis.

Yondelis eller kombinationen Yondelis +PLD må ikke anvendes, hvis De har svær lever-, nyre- eller hjertesygdom.

Fortæl det til lægen, hvis De ved eller har mistanke om, at et eller flere af nedenstående punkter gælder for Dem, inden De begynder behandling med Yondelis:

- De har problemer med leveren eller nyrerne.
- De har problemer med hjertet eller tidligere har haft hjerteproblemer.
- De har fået konstateret, at Deres hjertes pumpefunktion (venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF)) er under den nedre normalgrænse.
- De tidligere har fået behandling med høje doser antracyclin.

De skal omgående søge lægehjælp, hvis ét af følgende sker:

- Hvis De får feber, da Yondelis kan give bivirkninger, der påvirker blodet og leveren.
- Hvis De får kvalme, kaster op eller ikke er i stand til at drikke væske og derfor lader mindre vand, selv om De tager medicin mod kvalme.
- Hvis De får kraftig muskelsmerte eller -svaghed, da det kunne være tegn på beskadigelse af musklerne (rabdomyolyse; se pkt. 4).
- Hvis De bemærker, at Yondelis-infusionen siver ud af venen, mens De får det indgivet. Dette kunne medføre, at vævscellerne rundt om injektionsstedet bliver beskadigede eller dør (vævsnekrose, se også pkt. 4), hvilket kan kræve kirurgisk indgriben.
- Hvis De får en allergisk reaktion (overfølsomhed). I så fald kan De opleve et eller flere af følgende tegn: Feber, åndedrætsbesvær, hudrødme eller hududslæt, kvalme eller opkastning (se punkt 4).
- Hvis De bemærker uforklarlige delvise eller generelle hævelser (ødem), eventuelt ledsaget af svimmelhed eller tørst (lavt blodtryk), kan det være tegn på en tilstand kaldet kapillærlækage-syndrom, som kan forårsage en excessiv ophobning af væske i vævene, og som kræver omgående lægevurdering.

Børn og unge

Yondelis bør ikke anvendes til børn under 18 år med pædiatriske sarkomer.

Brug af anden medicin sammen med Yondelis

Fortæl altid lægen, hvis De tager anden medicin for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

De må ikke få Yondelis, hvis De skal vaccineres mod gul feber, og De bør ikke få Yondelis, hvis De skal vaccineres med en vaccine, der indeholder levende viruspartikler. Virkningen af lægemidler, der indeholder phenytoin (til behandling af epilepsi) kan blive nedsat, hvis de gives sammen med Yondelis, og dette frarådes derfor.

Hvis De bruger nogle af følgende lægemidler under Deres behandling med Yondelis, er det nødvendigt at overvåge Dem nøje, da virkningerne af Yondelis er:

- nedsætter virkningen af Yondelis (eksempler på lægemidler, der kan nedsætte virkningen af Yondelis, er lægemidler, der indeholder rifampicin (mod bakterieinfektioner), phenobarbital (til behandling af epilepsi) eller perikon (*Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel mod depression) eller

- øge virkningen af Yondelis, (eksempler er lægemidler, der indeholder ketoconazol eller fluconazol (mod svampeinfektioner), ritonavir (mod humant immundefektvirus- (HIV) infektion), clarithromycin (mod bakterieinfektioner), aprepitant (mod kvalme og opkastning), ciclosporin (hæmmer kroppens forsvarssystem) eller verapamil (mod højt blodtryk og hjertelidelser))

Derfor bør anvendelse af disse lægemidler sammen med Yondelis så vidt muligt undgås.

Hvis De får Yondelis eller kombinationen Yondelis+PLD sammen med medicin, der kunne medføre skade på leveren eller musklerne (rabdomyolyse), kan det være nødvendigt at overvåge Dem nøje, da der kunne være øget risiko for beskadigelse. Medicin, der indeholder statiner (til sænkning af kolesterolniveauer samt til forebyggelse af hjerte-kar-sygdomme), er et eksempel på medicin, der kunne forårsage muskelbeskadigelse.

Brug af Yondelis sammen med alkohol

Alkoholindtagelse bør undgås under behandling med Yondelis, da dette kan skade leveren.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet

Yondelis bør ikke anvendes under graviditet. Hvis De er gravid, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De får dette lægemiddel.

Kvinder, der kan få børn, skal benytte sikker prævention, mens de får Yondelis og i 8 måneder efter behandlingens afslutning.

Hvis De skulle blive gravid, skal De omgående fortælle det til lægen, og det anbefales at få genetisk rådgivning, da Yondelis kan medføre genetiske skader.

Amning

Yondelis må ikke gives til patienter, der ammer. De skal derfor ophøre med at amme, før De påbegynder Deres behandling, og De må ikke begynde at amme igen, før lægen har bekræftet, at det er sikkert at gøre det.

Frugtbarhed

Fertile mænd skal anvende sikker prævention, mens de får Yondelis og i 5 måneder efter behandlingens afslutning.

Patienter bør søge råd vedrørende opbevaring af æg og sæd inden behandlingen på grund af risikoen for permanent ufrugtbarhed på grund af behandlingen med Yondelis.

Genetisk rådgivning anbefales også for patienter, der ønsker at få børn efter behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Under Deres behandling med Yondelis kan De føle Dem træt og opleve tab af styrke. De må ikke føre motorkøretøj, og De må ikke betjene værktøj eller maskiner, hvis De får nogle af disse bivirkninger.

Yondelis indeholder kalium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. hætteglas og kan derfor betragtes som i det væsentlige kaliumfrit.

3. Sådan skal De bruge Yondelis

Yondelis vil blive givet til Dem under overvågning af en læge, der har erfaring i brugen af kemoterapi. Yondelis bør kun indgives af onkologer eller andet sundhedspersonale, der er specialiseret i indgivelse af celledræbende (cytotoksiske) lægemidler.

Til behandling af bløddelssarkom er den sædvanlige dosis 1,5 mg/m² legemsoverflade. I hele behandlingsperioden vil lægen omhyggeligt kontrollere Dem og vælge den mest passende Yondelis-dosis til Dem. Den anbefalede dosis for japanske patienter er lavere end den sædvanlige dosis for alle andre racer. Den er på 1,2 mg/m² legemsoverflade.

Til behandling af ovariekræft er den sædvanlige dosis 1,1 mg/m² legemsoverflade efter indgivelse af PLD 30 mg/m² legemsoverflade.

Inden De får indgivet Yondelis, bliver det opløst og fortyndet til intravenøs brug. Hver gang De får Yondelis til behandling af bløddelssarkom, vil det tage ca. 24 timer at få al opløsningen ind i blodet. Det vil tage tre timer i behandlingen af ovariekræft.

For at undgå irritation på injektionsstedet anbefales det, at Yondelis indgives til Dem gennem et centralt venekateter.

De vil få medicin før og om nødvendigt under behandlingen med Yondelis for at beskytte Deres lever og for at reducere risikoen for bivirkninger såsom kvalme og opkastning.

De vil få en infusion hver tredje uge, men af og til vil Deres læge muligvis anbefale, at infusionen udskydes for at sikre, at De får den mest egnede dosis Yondelis.

Længden af hele Deres behandling vil afhænge af Deres forløb og af, hvor godt De befinder Dem. Lægen vil fortælle Dem, hvor længe Deres behandling vil vare. Spørg lægen, hvis der er noget, De er i tvivl om eller føler Dem usikker på.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis De er usikker på nedenstående bivirkninger, skal De bede lægen om at forklare dem mere detaljeret.

Alvorlige bivirkninger forårsaget af behandlingen med Yondelis:

Meget almindelig: forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter

- De kan få et øget indhold af det gule farvestof, bilirubin, i blodet, hvilket kan forårsage gulsot (gulfarvning af hud, slimhinder og øjne).
- Deres læge vil ordinere regelmæssige blodprøver med henblik på at opdage eventuelle afvigelser i blodet.

Almindelig: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter

- De kan også få infektioner i blodet (sepsis), hvis deres immunsystem er meget svækket. *Hvis De får feber, skal De omgående søge lægehjælp.*
- De kan også få ondt i musklerne (myalgi). Der kan også være skade på Deres nerver, hvilket kan resultere i muskelsmerter, svaghed og følelsesløshed. De kan få generel hævelse eller hævede arme og ben samt myrekryb.
- De kan få en reaktion ved injektionsstedet. Yondelis-infusionen kan sive ud af venen, mens De får det indgivet. Dette kan medføre, at vævscellerne omkring injektionsstedet bliver beskadigede eller dør (vævsnekrose), hvilket kan kræve kirurgisk indgriben (se også pkt. 2 "Advarsler og forsigtighedsregler").
- De kan få en allergisk reaktion. I så fald kan De opleve feber, åndedrætsbesvær, hudrødme eller hududslæt, kvalme eller opkastning.
- Når Yondelis anvendes i kombination med PLD kan De opleve synkope, også kaldet besvimelse. Derudover kan De føle, at Deres hjerte slår for hårdt eller for hurtigt i brystet (hjertebanken), få en svaghed i ventriklerne, hjertets vigtigste pumpekammer (venstre ventrikeldysfunktion) eller en pludselig blokering i en lungearterie (lungeemboli).
- De kan opleve nyreproblemer herunder mere sparsom vandladning end normalt, hævelser i ben og fødder, kvalme og forvirring (akut nyreskade).

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede

- De kan få svære muskelsmerter, stivhed og muskelsvækkelse. De kan også opleve en mørkfarvning af urinen. Alle de tidligere beskrevne symptomer kan være tegn på beskadigelse af Deres muskler (rabdomyolyse).
- Deres læge kan i visse situationer rekvirere blodprøver med henblik på at undgå, at De udvikler muskelskade (rabdomyolyse). I meget alvorlige tilfælde kan dette medføre nyresvigt. *Hvis De får svære muskelsmerter eller -svaghed, skal De omgående søge lægehjælp.*
- De kan opleve åndedrætsbesvær, uregelmæssige hjerteslag, nedsat vandladning, pludselig ændring i sindstilstand, områder med skjoldet hud, ekstremt lavt blodtryk i forbindelse med unormale resultater af laboratorieprøver (nedsat trombocytal). Hvis De får nogen af ovennævnte symptomer eller tegn, **skal De omgående søge læge.**
- De kan opleve en unormal ophobning af væske i lungerne, hvilket fører til hævelse (lungeødem).
- De kan bemærke uforklarlige delvise eller generelle hævelser (ødem), eventuelt ledsaget af svimmelhed eller tørst (lavt blodtryk). Dette kan være tegn på en tilstand kaldet kapillærlækagesyndrom, som kan forårsage en excessiv ophobning af væske i vævene. Hvis De oplever disse symptomer eller tegn, **skal De omgående søge lægehjælp.**
- De kan bemærke, at Yondelis infusionsvæske lækker ud af Deres blodåre (ekstravasation), mens De får den. Derefter vil De opleve rødme, hævelse, kløe og ubehag på injektionsstedet. Hvis De får nogen af disse symptomer eller tegn, **skal De omgående fortælle det til sundhedspersonalet eller lægen.**

Det kan medføre skader på huden omkring injektionsstedet, eller at vævet dør (vævsnekrose), hvilket kan kræve operation.

Nogle af symptomerne eller tegnene på ekstravasation vil måske ikke være synlige før flere timer efter, det skete. Der kan forekomme blærer, afskalning eller mørkfarvning af huden over stedet. Det er muligt, at det tager nogle dage, før det fulde omfang af vævsskaden kan ses. Hvis De får nogen af ovennævnte symptomer eller tegn, **skal De omgående søge lægehjælp.**

Sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede

- De kan opleve gulfarvning af huden og det hvide i øjnene (gulsot), smerter i øverste højre del af maven, kvalme, opkastning, en generel følelse af ubehag, koncentrationsbesvær, desorientering eller konfusion, søvnighed. Disse tegn kan tyde på, at leveren ikke kan udføre sine normale funktioner. Hvis De får nogle af ovennævnte symptomer eller tegn, **skal De omgående søge læge.**

Andre mindre alvorlige bivirkninger:

Meget almindelig: forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter

- De kan:
 - føle Dem træt
 - opleve åndedrætsbesvær og hoste få ondt i ryggen
 - få overskydende væske i kroppen (ødem)
 - lettere få blå mærker
 - få næseblod
 - lettere få infektioner. En infektion kan også give Dem temperaturforhøjelser (feber).

Hvis De udvikler et eller flere af disse symptomer, skal De omgående søge lægehjælp.

- De kan også opleve nogle fordøjelsessymptomer såsom ingen appetit, kvalme eller opkastning, mavesmerter, diarré eller forstoppelse. *Hvis De får kvalme, kaster op eller ikke er i stand til at drikke væske og derfor urinerer mindre, selv om De får medicin mod kvalme, skal De omgående søge lægehjælp.*
- De kan opleve hovedpine.
- De kan få betændelse i slimhinder som en hævelse og rødme inde i munden, hvilket kan medføre smertefulde sår og betændelse i munden med sår (stomatitis), eller som betændelse i mave-tarm-kanalen, når Yondelis anvendes med PLD.
- Patienter, der får Yondelis plus PLD for ovariecancer kan også få hånd- og fod-syndrom. Det kan vise sig som rød hud i håndfladerne og på fingrene og fodsålerne, som senere kan hæve og blive blåviolet. Læsionerne kan enten tørre ud og skalle af, eller der kan dannes vabler med sår.

Almindelig: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter

- De kan få væskemangel, vægttab, fordøjelsesubehag samt ændring af smagssansen.
- De kan miste håret (alopeci).
- De kan også blive svimmel, lavt blodtryk og anfaldsvis ansigtsrødme eller hududslæt.
- En stærkere pigmentering af huden kan forekomme hos patienter der får Yondelis med PLD for ovariecancer.
- De kan få smerter i leddene.
- De kan opleve søvnproblemer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Information om stabiliteten af de opløste og fortyndede opløsninger under brug findes i afsnittet til læger og sundhedspersonale.

Brug ikke lægemidlet, hvis De bemærker synlige partikler efter rekonstitution eller fortynding af lægemidlet.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Yondelis indeholder

- Aktivt stof: trabectedin.
Yondelis 0,25 mg: Hvert hætteglas med pulver indeholder 0,25 mg trabectedin.
Yondelis 1 mg: Hvert hætteglas med pulver indeholder 1 mg trabectedin.
- Øvrige indholdsstoffer: Saccharose, kaliumdihydrogenfosfat, phosphorsyre (til pH-justering) og kaliumhydroxid (til pH-justering).

Udseende og pakningsstørrelser

Yondelis er et pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Pulveret har en hvid til offwhite farve og leveres i et hætteglas.

Hvert karton indeholder 1 hætteglas med enten 0,25 mg eller 1 mg trabectedin.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
SPANIEN
Tlf.: +34 91 846 60 00
Fax: +34 91 846 60 01

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Brugsanvisning – klargøring, håndtering og bortskaffelse

De behørig procedurer for korrekt håndtering og destruktion af cytotoxiske lægemidler skal følges. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoxiske lægemidler.

De skal have fået oplæring i de korrekte teknikker til at rekonstituere og fortynde Yondelis eller kombinationen Yondelis og PLD, og De skal bære beskyttelsestøj herunder maske, beskyttelsesbriller og handsker under rekonstitution og fortynding. Kontakt med hud, øjne eller slimhinder ved et hændeligt uheld skal behandles omgående med rigelige mængder vand. De må ikke arbejde med denne medicin, hvis De er gravid.

Klargøring til intravenøs infusion:

Yondelis skal rekonstitueres og yderligere fortyndes inden infusion. Se også pkt. 3. *Der skal anvendes passende aseptiske teknikker.*

Yondelis må ikke indgives som en blanding med andre lægemidler i den samme infusion bortset fra fortyndingsmidlet. Der er ikke blevet observeret uforlideligheder mellem Yondelis og type I glasflasker, polyvinylchlorid (PVC) og polyethylen (PE) poser og slanger, polyisopren-reservoirer og implanterbare veneporersystemer af titanium.

Når Yondelis anvendes i kombination med PLD, skal den intravenøse slange gennemskyldes grundigt med 50 mg/ml (5 %) glucoseinfusionsvæske, opløsning, efter administration af PLD og inden administration af Yondelis. Brugen af et andet fortyndingsmiddel end 50 mg/ml (5 %) glucoseinfusionsvæske, opløsning, kan forårsage udfældning af PLD. (Se også produktresuméet for PLD for specifikke anvisninger vedrørende håndteringen.)

Anvisninger for rekonstitution:

Yondelis 0,25 mg: Injicer 5 ml vand til injektionsvæsker i hætteglasset.

Yondelis 1 mg: Injicer 20 ml vand til injektionsvæsker i hætteglasset.

Med en sprøjte injiceres den krævede mængde vand til injektionsvæsker i hætteglasset. Ryst hætteglasset, 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. Opløsning er kun til engangsbrug.

Anvisninger for fortynding:

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

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{individuel dosis (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Body Surface Area (legemsoverflade)

Den passende mængde rekonstitueret opløsning skal trækkes op fra hætteglasset. Hvis den intravenøse indgift skal foretages via et centralt venekateter, overføres den rekonstituerede opløsning til en infusionspose indeholdende ≥ 50 ml fortyndingsmiddel (9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsvæske, opløsning eller 50 mg/ml (5 %) glucoseinfusionsvæske, opløsning), så infusionsopløsningens trabsedinkoncentration er $\leq 0,030$ 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 intravenøs indgift. Når først infusionen er klargjort, bør den indgives med det samme.

Opløsningernes stabilitet under brug:

Rekonstitueret opløsning:

Efter rekonstitution er der påvist kemisk og fysisk stabilitet i 30 timer op til 25 °C.

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

Fortyndet opløsning:

Efter fortynding er der påvist kemisk og fysisk stabilitet i 30 timer op til 25 °C.

BILAG IV

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for trabectedin er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af de tilgængelige data om akut nyreskade fra kliniske forsøg, spontane rapporter, herunder i visse tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, og i lyset af en sandsynlig virkningsmekanisme, anser PRAC en årsagssammenhæng mellem trabectedin og akut nyreskade for at være i en det mindste rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder trabectedin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for trabectedin er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende trabectedin forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.