

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trabectedin Accord 0,25 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Trabectedin Accord 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Trabectedin Accord 0,25 mg

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 0,25 mg trabectedin.

En ml rekonstituerad lösning innehållande 0,05 mg trabectedin.

Hjälpämne(n) med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Trabectedin Accord 1 mg

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 1 mg trabectedin.

En ml rekonstituerad lösning innehållande 0,05 mg trabectedin.

Hjälpämne(n) med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trabectedin Accord är avsett för behandling av vuxna patienter med framskridet mjukdelssarkom, efter terapivikt med antracykliner och ifosfamid eller när dessa läkemedel är olämpliga. Effektdata är huvudsakligen baserade på patienter med liposarkom och leiomyosarkom.

Trabectedin Accord i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) är indicerat för behandling av patienter med återfall av platinakänslig äggstockscancer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Trabectedin Accord måste administreras under överinseende av en läkare med erfarenhet av kemoterapi. Administreringen får endast utföras av utbildade onkologer eller annan vårdpersonal med specialutbildning på administrering av cytostatika.

Dosering

Vid behandling av mjukdelssarkom är den rekommenderade dosen 1,5 mg/m² kroppsytta, administrerad som en intravenös infusion under 24 timmar med ett treveckorsintervall mellan omgångarna.

Vid behandling av äggstockscancer administreras trabectedin var tredje vecka som en tretimmarsinfusion med en dos på 1,1 mg/m², direkt efter PLD 30 mg/m². För att minimera risken för infusionsreaktioner av PLD administreras initialdosen med en hastighet lägre än 1 mg/minut. Om man inte ser någon infusionsreaktion kan man administrera PLD-infusioner under en entimmesperiod (se även produktresumén [SmPC] för PLD för specifika administreringsråd).

Alla patienter ska ges kortikosteroider, t.ex. 20 mg dexametason, intravenöst 30 minuter före administrering av PLD (i kombinationsbehandling) eller trabectedin (i monobehandling), inte endast som antiemetikum utan även p.g.a. att det förefaller ge leverskyddande effekt. Ytterligare antiemetika kan administreras vid behov.

Följande kriterier måste uppfyllas före behandling med Trabectedin Accord:

- Absolut antal neutrofiler (ANC) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- Trombocytantal $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Bilirubin $\leq$ övre referensvärde (ULN)
- Alkalisk fosfatas $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (beakta leverisoenzymer 5-nukleotidas eller gammaglutamyltransferas (GGT), om det förhöjda värdet härrör från benvävnad)
- Albumin $\geq 25 \text{ g/l}$.
- Alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Kreatininclearance $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monobehandling), serumkreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$) eller kreatininclearance $\geq 60 \text{ ml/min}$ (kombinationsbehandling)
- Kreatinfosfokinas (CPK) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Hemoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$

Kriterierna ovan måste även vara uppfyllda före återbehandling. I annat fall måste behandlingen uppskjutas i upp till 3 veckor tills kriterierna är uppfyllda.

Ytterligare kontroll av de hematologiska parametrarna bilirubin, alkalisk fosfatas, aminotransferas och CPK bör utföras varje vecka under de två första behandlingsomgångarna och minst en gång mellan behandlingarna i efterföljande omgångar.

Samma dos ska ges för alla omgångar, förutsatt att ingen toxicitet av grad 3-4 påvisats och att patienten uppfyller kriterierna för återbehandling.

Dosjustering under behandling

Före återbehandling måste patienterna uppfylla baslinjekriterierna ovan. Om någon av följande händelser inträffar någon gång mellan omgångarna måste dosen reduceras en nivå, i enlighet med tabell 1 nedan, för efterföljande omgångar.

- Neutropeni $< 500/\text{mm}^3$ under mer än 5 dagar eller i samband med feber eller infektion
- Trombocytopeni $< 25\,000/\text{mm}^3$
- Förhöjt bilirubin $> \text{ULN}$ och/eller alkalisk fosfatas $> 2,5 \times \text{ULN}$

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

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

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

	Mjukdelssarkom	Äggstockscancer	
	Trabectedin Accord	Trabectedin Accord	PLD
Startdos	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Första reduktion	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Andra reduktion	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

I SmPC för PLD finns mer information om dosjusteringar av PLD.

Vid behov av ytterligare dosreduktioner bör utsättande av behandlingen övervägas.

Behandlingstid

Vid kliniska prövningar fanns ingen i förväg angiven gräns för antalet administrerade omgångar. Behandlingen fortsatte så länge klinisk nytta påvisades. Trabectedin har administrerats i 6 eller fler omgångar hos 29,5 % respektive 52 % av patienterna som behandlats med monobehandlings- respektive kombinationsdos och -schema. Monobehandlings- och kombinationsregimerna har använts i upp till 38 respektive 21 omgångar. Ingen kumulativ toxicitet har observerats hos patienter som behandlats med flera omgångar.

Pediatrisk population

Trabectedin Accord bör inte ges till barn under 18 år med pediatriska sarkom av effektmässiga skäl (se avsnitt 5.1 för resultat från en studie med pediatriska sarkom).

Äldre

Inga särskilda studier har genomförts på äldre. Total 20 % av de 1 164 patienterna i den sammanslagna säkerhetsanalysen av kliniska prövningar av monobehandling var över 65 år. Av de 333 patienterna med äggstockscancer som fått trabectedin i kombination med PLD var 24 % 65 år eller äldre och 6 % var över 75 år. Inga relevanta skillnader i säkerhetsprofilen kunde påvisas i denna patientgrupp. Plasmaclearance och distributionsvolymen hos trabectedin verkar inte påverkas av ålder. Dosjustering som endast baseras på ålder är därför inget som generellt rekommenderas.

Nedsatt leverfunktion

Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med nedsatt leverfunktion och dosjusteringar kan vara nödvändiga eftersom systemisk exponering för trabectedin ökar och det kan finnas en ökad risk för levertoxicitet. Patienter med förhöjda bilirubinnivåer i serum vid baslinjen får inte behandlas med Trabectedin Accord. Leverfunktionsprover ska övervakas under behandling med Trabectedin Accord eftersom dosjusteringar kan behövas (se tabell 1 och avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Studier på patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min för monobehandlingen och <60 ml/min för kombinationsregimen) har inte utförts och därför får Trabectedin Accord inte användas på denna patientgrupp (se avsnitt 4.4). Vid beaktande av trabectedins farmakokinetiska

egenskaper (se avsnitt 5.2) är dosjustering inte nödvändig för patienter med lätt eller måttligt försämrad njurfunktion.

Administreringssätt

Intravenös administrering genom en central venkateter är det absolut bästa tillvägagångssättet (se avsnitt 4.4 och 6.6).

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot trabektedin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Samtidig allvarlig eller okontrollerad infektion
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Kombination med gula febern-vaccin (se avsnitt 4.4)

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion

Patienter måste uppfylla särskilda kriterier avseende parametrar för leverfunktion för att få påbörja en behandling med Trabectedin Accord. Eftersom den systemiska exponeringen för trabektedin i genomsnitt är ungefär fördubblad (se avsnitt 5.2) p.g.a. försämrad leverfunktion och risken för hepatotoxicitet därmed kan vara ökad, måste patienter med kliniskt relevanta leversjukdomar, som kronisk aktiv hepatit, övervakas noga och dosen justeras vid behov. Patienter med förhöjda bilirubinnivåer i serum får inte behandlas med trabektedin (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance måste kontrolleras före och under behandlingen. Trabectedin Accord monobehandlings- och kombinationsregimer får inte användas på patienter med kreatininclearance < 30 ml/min respektive < 60 ml/min (se avsnitt 4.2).

Neutropeni och trombocytopeni

Det finns mycket frekventa rapporter om neutropeni och trombocytopeni av grad 3 eller 4 i samband med behandling med trabektedin. En fullständig blodkroppsräkning, med differential- och trombocyträkning, måste genomföras vid baslinjen, varje vecka för de två första omgångarna och sedan en gång mellan omgångarna (se avsnitt 4.2). Patienter som får feber måste snabbt söka medicinsk vård. Om detta inträffar måste aktiv understödande behandling startas omedelbart.

Trabectedin Accord får inte administreras till patienter med baslinje-neutrofilräkningar på färre än 1 500 celler/mm³ och trombocyträkning på färre än 100 000 celler/mm³. Vid allvarlig neutropeni (ANC <500 celler/mm³) som varar i mer än 5 dagar eller i samband med feber eller infektion rekommenderas dosreduktion (se avsnitt 4.2).

Illamående och kräkningar

Alla patienter ska administreras antiemetisk profylax med kortikosteroider som t.ex. dexametason (se avsnitt 4.2).

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

Trabektedin får inte användas på patienter med CPK > 2,5 x ULN (se avsnitt 4.2). Rabdomyolys har rapporterats mindre ofta, och då vanligtvis i samband med myelotoxicitet, kraftiga avvikelser i leverfunktionstest och/eller njursvikt eller multiorgansvikt. Därför bör CPK kontrolleras noga när

någon av dessa effekter, eller muskelsvaghet eller muskelsmärta, uppträder hos en patient. Om rabdomyolys inträffar måste om befogat stödåtgärder, som parenteral hydrering, alkalisering av urin och dialys, insättas snabbt. Behandling med Trabectedin Accord ska utsättas tills patienten återhämtat sig fullständigt.

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

Avvikelser i leverfunktionstest (LFT)

Reversibla akuta ökningar av aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) har rapporterats hos de flesta patienterna. Trabectedin Accord får inte användas på patienter med förhöjt bilirubin. Patienter med förhöjt ASAT, ALAT och alkalisk fosfatas mellan omgångarna kan behöva dosjusteringar (se avsnitt 4.2).

Reaktioner vid injektionsstället

Användning av central venös access är det absolut bästa tillvägagångssättet (se avsnitt 4.2). Patienter kan utveckla en potentiellt allvarlig reaktion vid injektionsstället när trabektedin administreras genom en perifer venkateter.

Extravasation av trabektedin kan ge vävnadsnekros som kräver debridering. Det finns ingen specifik antidot mot extravasation av trabektedin. Extravasation ska behandlas i enlighet med lokal standardpraxis.

Allergiska reaktioner

Erfarenheten av läkemedel som redan släppts ut på marknaden är den att överkänslighetsreaktioner, med mycket sällsynta fall med dödlig utgång, har rapporterats i samband med administrering av trabektedin som monoterapi eller i kombination med PLD (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Kardiell dysfunktion

Patienterna ska övervakas för hjärtrelaterade biverkningar eller dysfunktion hos hjärtmuskeln.

En noggrann hjärtundersökning inklusive fastställande av vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) genom elektrokardiogram eller MUGA-skanning (multigated acquisition scan) ska utföras innan trabektedin sätts in och därefter vid ett intervall på 2 till 3 månader tills trabektedin sätts ut.

Patienter med LVEF som är lägre än nedre normalgränsen ($LVEF < LLN$), före en kumulativ antracyklindos på $> 300 \text{ mg/m}^2$, är över 65 år eller med en anamnes på kardiovaskulär sjukdom (särskilt de med hjärtmedicinering) kan löpa ökad risk för kardiell dysfunktion vid behandling med trabektedin som monoterapi eller i kombination med doxorubicin.

För patienter med kardiella biverkningar av grad 3 eller 4 som tyder på kardiomyopati eller för patienter med ett LVEF som sjunker under LLN (bedömt som antingen en absolut sänkning av LVEF på $\geq 15 \%$ eller $< LLN$ med en absolut sänkning på $\geq 5 \%$), ska trabektedin sättas ut.

Kapillärläckagesyndrom (CLS)

Fall av kapillärläckagesyndrom (CLS) har rapporterats med trabektedin (inklusive fall med dödlig utgång). Om symtom på möjlig CLS utvecklas, såsom oförklarligt ödem med eller utan hypotoni, ska den behandlande läkaren göra en ny bedömning av albuminnivån i serum. En snabb sänkning av albuminnivån i serum kan vara tecken på CLS. Om diagnos på CLS bekräftas efter att andra orsaker har uteslutits, ska den behandlande läkaren avbryta trabektedin och sätta in behandling mot CLS enligt lokala riktlinjer (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Övrigt

Administrering av Trabectedin Accord tillsammans med potenta hämmare av enzymet CYP3A4 (se avsnitt 4.5) bör undvikas. Om detta inte går att undvika, bör noggrann monitorering med avseende på toxicitet samt dosreduktion av trabectedin övervägas.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av läkemedel associerade med hepatotoxicitet och trabectedin eftersom risken för hepatotoxicitet kan vara ökad.

Samtidig användning av trabectedin med fenytoin kan reducera fenytoinabsorptionen, vilket kan leda till en exacerbation av konvulsioner. Kombination av trabectedin med fenytoin eller levande försvagade vaccin rekommenderas inte. Kombination med gula febern-vaccin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Undvik samtidig användning av trabectedin och alkohol (se avsnitt 4.5).

Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandlingen och under 3 månader därefter. I händelse av graviditet ska behandlande läkare omedelbart informeras (se avsnitt 5.3). Män i fertil ålder måste använda effektiv preventivmetod under behandlingen och under 5 månader därefter (se avsnitt 4.6).

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

I produktresumén för PLD finns mer information om varningar och försiktighetsåtgärder.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra substanser på trabectedin

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Eftersom trabectedin huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4, ökar trabectedinkoncentrationen i plasma sannolikt hos patienter som samtidigt administreras med läkemedel som potentiellt hämmar aktiviteten hos detta isoenzym. På liknande sätt kan samtidig administrering av trabectedin med potenta inducerare av CYP3A4 öka metabolisk clearance av trabectedin. Två fas 1-interaktionsstudier *in vivo* har bekräftat trender mot ökad och minskad trabectedinexponering vid administrering med ketoconazol respektive rifampicin.

När ketoconazol administrerades samtidigt med trabectedin, ökade plasmaexponeringen av trabectedin med cirka 21 % för C_{max} och 66 % för AUC, men inga farhågor runt säkerhet identifierades. Noggrann kontroll med avseende på toxicitet krävs hos patienter som får trabectedin i kombination med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. oralt ketoconazol, flukonazol, ritonavir, klaritromycin eller aprepitant) och sådana kombinationer ska om möjligt undvikas. Om sådana kombinationer är nödvändiga, ska lämplig dosjustering göras i händelse av toxicitet (se avsnitt 4.2 och 4.4.).

När rifampicin administrerades samtidigt med trabectedin, resulterade det i reducerad plasmaexponering av trabectedin med cirka 22 % för C_{max} och 31 % för AUC. Därför ska samtidig användning av trabectedin med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenobarbital, johannesört) om möjligt undvikas (se avsnitt 4.4).

Alkoholkonsumtion ska undvikas under behandling med trabectedin p.g.a. läkemedlets hepatotoxiska egenskaper (se avsnitt 4.4).

Prekliniska data har påvisat att trabectedin är ett substrat till P-gp. Samtidig administrering av P-gp-hämmare, t.ex. ciklosporin och verapamil, kan ändra trabectedindistribution och/eller eliminering.

Relevansen för denna interaktion, t.ex. med avseende på toxicitet för centrala nervsystemet (CNS-toxicitet), är inte fastställd. Försiktighet bör iaktas vid sådana situationer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Kvinnor i fertil ålder

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under och upp till 3 månader efter avslutad behandling. I händelse av graviditet ska behandlande läkare omedelbart informeras (se avsnitt 5.3).

Om graviditet inträffar under behandling bör möjlighet till genetisk rådgivning övervägas.

Amning

Det är okänt om trabektedin utsöndras i bröstmjölk. Utsöndring av trabektedin i mjölk har inte studerats på djur. Amning är kontraindicerad under behandling och 3 månader därefter (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Fertila män måste använda effektiv preventivmetod under behandlingen och under 5 månader efter behandling (se avsnitt 4.4).

Trabektedin kan ha genotoxiska effekter. Patienten bör söka rådgivning om konservering av ägg eller sperma före behandling p.g.a. en eventuell irreversibel infertilitet orsakad av behandling med Trabektedin Accord.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Utmattnings- och kraftlöshet har emellertid rapporterats hos patienter som får trabektedin. Patienter som känner av dessa biverkningar under behandling får inte framföra fordon eller hantera maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De flesta patienter, som behandlas med trabektedin, kan förväntas få biverkningar i någon grad (91 % i monobehandling och 99,4 % i kombinationsbehandling) och mindre än en tredjedel allvarliga biverkningar av svårighetsgrad 3 eller 4 (10 % i monobehandling och 25 % i kombinationsbehandling). De vanligaste biverkningarna, av alla svårighetsgrader, var neutropeni, illamående, kräkningar, förhöjt ASAT/ALAT, anemi, trötthet, trombocytopeni, anorexi och diarré.

Biverkningar med dödlig utgång har inträffat hos 1,9 % respektive 0,6 % av patienterna, som behandlades med monobehandlings- respektive kombinationsregimer. De var oftast ett resultat av en kombination av händelser, t.ex. pancytopeni, febril neutropeni, vissa med sepsis, leverrelaterad sjukdom, njursvikt eller multiorgansvikt och rabdomyolys.

Sammanfattning i tabellform av biverkningar

Följande säkerhetsprofil för trabektedin baseras på biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar, studier efter godkännande för försäljning och spontan rapportering.

Tabellen nedan visar rapporterade biverkningar hos patienter med mjukdelssarkom och äggstockscancer som behandlats med trabektedin rekommenderad regim för respektive indikation. Både biverkningar och laboratorievärden har använts för framtagande av frekvens.

Biverkningarna anges i tabellform enligt klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna klassificeras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer	Neutropen infektion	Sepsis	Septisk chock	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni Trombocytopeni Anemi Leukopeni	Febril neutropeni		
Immunsystemet		Överkänslighet		
Metabolism och nutrition	Nedsatt aptit	Uttorkning Hypokalemi		
Psykiatriska tillstånd		Insomni		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Dysgeusi Perifer sensorisk neuropati Synkope*		
Hjärtat		Hjärtklappning* Vänsterkammardysfunktion*		
Blodkärl		Hypotoni Blodvallningar	Kapillär-läckage-syndrom	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné Hosta	Lungemboli*	Lungödem	
Magtarmkanalen	Buksmärta Illamående Kräkningar Förstopning Diarré Stomatit	Dyspepsi		
Lever och gallvägar	Förhöjd nivå av alaninaminotransferas Förhöjd nivå av aspartataminotransferas Förhöjd nivå av alkalisk fosfatas i blodet Förhöjd nivå av bilirubin i blodet	Förhöjd nivå av gammaglutamyltransferas		Leversvikt

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom*	Utslag Alopeci Hyper-pigmenterad hud*		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta Förhöjd nivå av kreatinfosfokinas i blodet	Artralgi Myalgi	Rabdomyolys	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattning Pyrexia Ödem Mukosal inflammation*	Reaktion vid injektionsstället	Extravasering Mjukvävnadsnekros	
Undersökningar och provtagningar	Förhöjd nivå av kreatinin i blodet Sänkt nivå av albumin i blodet	Viktminskning		

* Biverkning som endast avser patienter med äggstockscancer, inklusive data från ET743-OVA-301, en randomiserad studie i fas 3 på 672 patienter som antingen fick trabectedin (1,1 mg/m²) och PLD (30 mg/m²) var 3:e vecka eller PLD (50 mg/m²) var 4:e vecka; och från studie ET743-OVC-3006 som omfattade 576 patienter som antingen fick PLD (30 mg/m²) följt av trabectedin (1,1 mg/m²) var 3:e vecka eller endast PLD (50 mg/m²) var 4:e vecka.

I ET743-OVA-301 trabectedin+PLD-armen hade icke-vita (huvudsakligen asiatiska) patienter en högre incidens än vita patienter för biverkningar av grad 3 eller 4 (96 % *jämfört med* 87 %) och allvarliga biverkningar (44 % *jämfört med* 23 % för alla grader). Skillnaderna observerades huvudsakligen i relation med neutropeni (93 % *jämfört med* 66 %), anemi (37 % *jämfört med* 14 %) och trombocytopeni (41 % *jämfört med* 19 %). Incidenserna för kliniska komplikationer relaterade till hematologisk toxicitet, som allvarliga infektioner eller blödning eller sådana som leder till dödsfall eller avbrytande av behandling, var dock lika stora i båda delpopulationerna.

Beskrivning av utvalda biverkningar

De vanligaste biverkningarna

Blodet och lymfsystemet

Neutropeni:

Neutropeni är den vanligaste hematologiska toxiciteten. Den följde ett förutsägbart mönster med snabb debut och reversibilitet och var i sällsynta fall associerad med feber eller infektion. De lägsta neutrofila värdena inträffade med en median på 15 dagar och återställdes inom en vecka. Analysen per omgång för patienter som behandlats med monobehandlingsregimen, visade neutropeni av graden 3 och 4 hos ca 19 % respektive 8 % av omgångarna. I denna population uppträdde febril neutropeni hos 2 % av patienterna och i < 1 % av omgångarna.

Trombocytopeni:

Blödningar associerade med trombocytopeni inträffade hos <1 % av patienterna som behandlats med monobehandlingsregimen. Analysen per genomförd omgång på dessa patienter visade trombocytopeni av grad 3 och 4 i ca 3 % respektive < 1 % av omgångarna.

Anemi:

Anemi drabbade 93 % och 94 % av patienter, som behandlats med monobehandlings- respektive kombinationsregimer. Procentandelen anemiska patienter vid baslinjen var 46 % respektive 35 %.

Analysen per genomförd omgång på patienter som behandlats med monobehandlingsregim visade anemi av graden 3 och 4 i ca 3 % respektive 1 % av omgångarna.

Lever och gallvägar

Förhöjda ASAT/ALAT-värden:

Mediantiden till toppvärden var 5 dagar för både ASAT och ALAT. De flesta värdena hade minskat till grad 1 eller återgått till ursprungsvärdet vid dag 14-15 (se avsnitt 4.4). Analysen per omgång på patienter som behandlats med monobehandlingsregimen visade förhöjda värden av grad 3 för ASAT och ALAT i 12 % respektive 20 % av omgångarna. Förhöjda värden av grad 4 för ASAT och ALAT inträffade i 1 % respektive 2 % av omgångarna. De flesta förhöjda transaminasvärdena sjönk till grad 1 eller återgick till utgångsvärdet inom 15 dagar och i mindre än 2 % av omgångarna var återhämtningstiden längre än 25 dagar. Förhöjda värden av ALAT och ASAT följde inte ett kumulativt mönster men påvisade en tendens mot mindre allvarligt förhöjda värden över tid.

Hyperbilirubinemi:

Bilirubin når en topp ca en vecka efter anslag och återgår till normalvärden ca två veckor efter anslag.

Analys av leverfunktionen som anger allvarlig toxicitet (enligt Hys lag) och kliniska tecken på allvarlig leverskada var mindre vanlig med en incidens under 1 % av individuella tecken och symtom som gulsot, hepatomegali eller leversmärta. Dödsfall vid leverskada inträffade hos färre än 1 % av patienterna i båda regimerna.

Övriga biverkningar

Leversvikt: Sällsynta fall av leversvikt (inbegripet fall med dödlig utgång) har rapporterats hos patienter med allvarliga underliggande medicinska tillstånd som behandlas med trabektedin, såväl vid kliniska prövningar som efter det att läkemedlet släppts ut på marknaden. En del potentiella riskfaktorer som kan ha bidragit till ökad toxicitet för trabektedin som observerats i dessa fall var doshantering oförenlig med rekommenderade riktlinjer, potentiell CYP3A4-interaktion på grund av multipla konkurrerande CYP3A4-substrat eller CYP3A4-hämmare eller frånvaro av dexametasonprofylax.

Kapillärläckagesyndrom (CLS): Fall av misstänkt kapillärläckagesyndrom (CLS) har rapporterats med trabektedin (inklusive fall med dödlig utgång) (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Det finns begränsade data om effekterna av överdosering av trabektedin. De huvudsakliga toxiska effekter som kan förväntas är gastrointestinal toxicitet, benmargssuppression och levertoxicitet. Det finns för närvarande inget särskilt motgift mot trabektedin. Vid en överdos bör patienten övervakas noggrant och symtomatisk understödjande behandling insättas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, ATC-kod: L01CX01.

Verkningsmekanism

Trabektedin binder till deoxiribonukleinsyrasträngens (DNA-strängens) ”minor groove” och böjer helixen mot ”major groove”. Denna bindning till DNA sätter igång en kaskadreaktion som påverkar flera transkriptionsfaktorer, DNA-bindande proteiner och DNA-reparationsvägar, vilket resulterar i störning i cellcykeln.

Farmakodynamisk effekt

Trabektedin har visat sig ha antiproliferativ verkan *in vitro* och *in vivo* mot ett antal humana tumörcellinjer och experimentella tumörer, inkluderande maligniteter som sarkom, bröstcancer, icke småcellig lungcancer, äggstockscancer och melanom.

Elektrokardiogram (EKG-undersökningar)

I en placebokontrollerad QT/QTc-studie förlängde trabektedin inte QTc-intervallet hos patienter med framskridna solida maligniteter.

Klinisk effekt

Effekten och säkerheten för trabektedin på mjukdelssarkom baseras på en randomiserad studie på patienter med lokalt framskriden eller metastatisk lipo- eller leiomyosarkom, vars sjukdom progredierat eller återkommit efter behandling med åtminstone antracykliner och ifosfamid. I denna studie administrerades trabektedin antingen med 1,5 mg/m² som en 24-timmars intravenös infusion var tredje vecka eller med 0,58 mg/m² varje vecka som en 3-timmars intravenös infusion under 3 veckor av en 4-veckorscykel. Den protokoll-specificerade slutanalysen av tid till progression (TTP) visade en 26,6 % reduktion i relativ risk för progression hos patienter som behandlades i gruppen 24-h q3wk [riskratio (HR) = 0,734, konfidensintervall (CI): 0,554-0,974]. Medianvärden för TTP var 3,7 månader (CI: 2,1-5,4 månader) i gruppen 24-h q3wk och 2,3 månader (CI: 2,0-3,5 månader) i gruppen 3-h qwk (p=0,0302). Inga signifikanta skillnader i total överlevnad (OS) noterades. Median-OS med regimen 24-h q3wk var 13,9 månader (CI: 12,5-18,6) och 60,2 % av patienterna var vid liv efter 1 år (CI: 52,0-68,5 %).

Ytterligare effektdata finns tillgängliga från 3 ”single-arm” fas II-prövningar med liknande patientgrupper som behandlats med samma regimen. Dessa prövningar utvärderade totalt 100 patienter med lipo- och leiomyosarkom och 83 patienter med andra typer av sarkom.

Resultat från ett program för utökad åtkomst för patienter med STS (studie ET743-SAR-3002) visar att bland de 903 patienter som bedömdes för OS var mediantiden för överlevnad 11,9 månader (95 % CI: 11,2, 13,8). Mediantiden för överlevnad efter histologiskt fastställd tumörtyp var 16,2 månader [95 % CI: 14,1, 19,5] för patienter med leiomyosarkom och liposarkom och 8,4 månader [95 % CI: 7,1, 10,7] för patienter med andra typer av sarkom. Mediantiden för överlevnad hos patienter med liposarkom var 18,1 månader [95 % CI: 15,0, 26,4] och för patienter med leiomyosarkom 16,2 månader [95 % CI: 11,7, 24,3].

Ytterligare effektdata finns tillgängliga från en randomiserad aktivt kontrollerad studie i fas III av trabektedin jämfört med dakarbazin (studie ET743-SAR-3007) hos patienter som behandlats för resektabel eller metastaserande liposarkom eller leiomyosarkom som tidigare har behandlats med åtminstone en regim med antracyklin och ifosfamid eller en regim med antracyklin och en ytterligare regim med cytotoxisk kemoterapi. Patienter i trabektedinarmen behövde få dexametason 20 mg intravenös injektion före varje infusion med trabektedin. Totalt randomiserades 384 patienter till trabektedingruppen [1,5 mg/m² en gång var 3:e vecka (q3wk 24-h)] och 193 patienter till dakarbazingruppen (1 g/m² en gång var 3:e vecka). Patienternas medianålder var 56 år (intervall 19 till 81), 30 % var män, 77 % kaukasier, 12 % afroamerikaner och 4 % asiater. Patienter i trabektedin- och dakarbazinarmarna fick en median på 4 respektive 2 cykler. Det primära effektmåttet för studien var OS, vilket omfattade 381 dödsfall (66 % av alla randomiserade patienter): 258 (67,2 %) dödsfall i trabektedingruppen och 123 (63,7 %) dödsfall i dakarbazingruppen (HR 0,927 [95 % CI: 0,748, 1,150; *p* = 0,4920]). Den slutliga analysen visade ingen betydande skillnad med en medianöverlevnadsuppföljning på 21,2 månader som resulterade i en median på 13,7 månader (95 % CI: 12,2, 16,0) för trabektedinarmen och 13,1 månader [95 % CI: 9,1, 16,2] för dakarbazinarmen. De huvudsakliga sekundära effektmåtten sammanfattas i nedanstående tabell:

Effektresultat från studie ET743-SAR-3007

Effektmått/studiepopulation	Trabektedin	Dakarbazin	Risk/oddsratio	<i>p</i> -värde
Primärt effektmått	n=384	n=193		
Total överlevnad, n (%)	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
Sekundära effektmått	n = 345	n = 173		
PFS (månader; 95 % CI)	4,2	1,5	0,55 (0,44, 0,70)	< 0,0001
ORR, n (%); Oddsratio (95 % CI)	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72, 3,2)	0,33
DOR (månader; 95% CI)	6,5	4,2	0,47 (0,17, 1,32)	0,14
CBR, n (%); Oddsratio (95 % CI)	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45, 3,7)	< 0,0002

Ytterligare effektdata finns tillgängliga från en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas II [JapicCTI-121850] utfördes på japanska patienter med translokationsrelaterat sarkom (TRS), vanligast som myxoid rundcelligt liposarkom (n = 24), synovialt sarkom (n = 18), mesenkymalt kondrosarkom (n = 6) och extraskeletalt Ewings sarkom/perifer neuroektodermal tumör, alveolärt mjukdelssarkom, alveolärt rabdomyosarkom och klarcelligt sarkom (= 5 var). Studien analyserade effekten och säkerheten för trabektedin jämfört med bästa understödjande behandling (BSC) som andra linjens eller senare behandling för patienter med framskriden TRS som var oemottaglig eller intolerant för standardcytostatikabehandling. Patienterna fick den rekommenderade trabektidindosen på 1,2 mg/m² för japanska patienter [1,2 mg/m² en gång var 3:e vecka (q3wk 24-h)]. Totalt var 76 japanska patienter registrerade i studien, bland vilka 73 patienter var inkluderade i den slutliga analysgruppen. Studiens primära effektmått var PFS, som visade en statistiskt signifikant förbättring till fördel för trabektidin över BSC [HR=0,07; 95 % KI: 0,03-0,16; *p* < 0,0001], med en median-PFS i trabektidingruppen på 5,6 månader [95 % KI: 4,1-7,5] och i BSC-gruppen på 0,9 månader [95 % KI: 0,7-1,0]. Det sekundära effektmåttet inkluderade objektiv svarsanalys med användning av RECIST- och Choi-kriterier. Med användning av RECIST-kriterierna var ORR bland patienterna som behandlades med trabektidin 3 (8,1 %; 95 % KI: 1,7, 21,9 %) och 0 (0 %, 95 % KI: 0,0-9,7 %) bland patienterna som behandlades med bästa understödjande behandling, medan CBR var 24 (64,9 %, 95 % KI: 47,5-79,9 %) jämfört med 0 (%, 95 % KI: 0,0-9,7 %). Med användning av CHOI-kriterierna var ORR bland de trabektidin-behandlade patienterna 4 (10,8 %; 95 % KI: 3,0-25,4 %) och 0 (0 %, 95 % KI: 0,0-9,7 % bland

patienterna som behandlades med bästa understödjande behandling, medan CBR var 7 (18,9 %, 95 % KI: 8,0-35,2 %) jämfört med 0 (0 %, 95% KI: 0,0-9,7 %).

Effekten av trabektedin/PLD-kombinationen vid återfall av äggstockscancer är baserad på ET743-OVA-301, en randomiserad fas 3-studie på 672 patienter som fått antingen trabektedin (1,1 mg/m²) och PLD (30 mg/m²) var tredje vecka eller PLD (50 mg/m²) var fjärde vecka. Den primära analysen av progressionsfri överlevnad (PFS) utfördes på 645 patienter med mätbar sjukdom och bedömdes vid oberoende röntgenundersökning. Behandling i kombinationsarmen resulterade i en 21-procentig reduktion av relativ risk för sjukdomsprogression jämfört med endast PLD (riskratio = 0,79, CI: 0,65-0,96, p = 0,0190). Sekundära analyser av PFS och responsgrad var också bättre i kombinationsarmen. I tabellen nedan sammanfattas de huvudsakliga effektanalyserna:

Effektanalyser från ET743-OVA-301

	Trabektedin+PLD	PLD	Risk-/oddsratio	p-värde
Progressionsfri överlevnad				
Oberoende röntgenundersökning, mätbar sjukdom*	n = 328	n = 317		
Median PFS (95 % CI) (månader)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
12 månader PFS-grad (95 % CI) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Oberoende onkologiuundersökning, alla randomiserade	n = 336	n = 335		
Median PFS (95 % CI) (månader)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Total överlevnad (slutlig analys – n = 522 händelser)				
Alla randomiserade	n = 337	n = 335		
Median OS (95 % CI) (månader)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a
Total överlevnad i platinakänslig population (slutlig analys n=316 händelser)				
	n = 218	n = 212		
Median OS (95 % CI) (månader)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 ^a
Total responsgrad (ORR)				
Oberoende röntgenundersökning, alla randomiserade	n = 337	n = 335		
ORR (95 % CI) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^b

* Primär effektanalys

^a Log rank-test

^b Fishers test

Baserat på oberoende onkologisk undersökning hade patienter med platinumfria intervall (PFI) < 6 månader (35 % i trabektedin+PLD och 37 % i PLD-armen) liknande PFS i de två armarna med median-PFS på 3,7 månader (HR=0,89, CI: 0,67-1,20). Hos patienter med PFI ≥ 6 månader (65 % i trabektedin+PLD och 63 % i PLD-armen) var median-PFS 9,7 månader i trabektedin+PLD-armen jämfört med 7,2 månader i PLD-monobehandlingsarmen (HR = 0,66, CI: 0,52-0,85).

I den slutliga analysen var effekten på total överlevnad i trabektedin+PLD-kombinationen jämfört med endast PLD mer uttalad för patienter med PFI ≥ 6 månader (platinakänslig population: 27,0 vs. 24,1 månader, HR=0,83, CI: 0,67-1,04) än hos dem med PFI <6 månader (platinumresistent population: 14,2 vs. 12,4 månader, HR = 0,92, CI: 0,70-1,21).

Fördelen gällande OS med trabektedin+PLD berodde inte på effekten av efterföljande behandlingar, vilken var välbalanserad mellan de båda behandlingsarmarna.

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

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

Kombinationen trabektedin+PLD hos patienter med recidiverande ovarialcancer utvärderades i studie ET743-OVC-3006, en studie i fas 3 i vilken kvinnor med ovarialcancer efter en andra platinainnehållande regim som misslyckats, randomiserades till trabektedin ($1,1 \text{ mg/m}^2$) och PLD (30 mg/m^2) var tredje vecka eller PLD (50 mg/m^2) var fjärde vecka. Studiedeltagarna måste vara platinakänsliga ($\text{PFI} \geq 6$ månader) efter sina första platinainnehållande regimer och ha ett fullständigt eller partiellt svar på en andra linje med platinumbaserat cytostatika (utan PFI-begränsningar) som innebär att dessa patienter antingen kunde vara platinakänsliga ($\text{PFI} \geq 6$ månader) eller platinaresistenta ($\text{PFI} < 6$ månader) efter sina andra platinainnehållande regimer. En post ad hoc-analys fastställde att 42 % av de inskrivna försökspersonerna var platinaresistenta ($\text{PFI} < 6$ månader) efter sina sista platinainnehållande regimer.

Det primära effektmåttet i studie ET743-OVC-3006 omfattade OS och sekundära effektmått PFS och ORR. Studien dimensionerades till att registrera cirka 670 patienter för att observera 514 dödsfall till att detektera ett HR på 0,78 för OS med 80 % styrka som gav en tvåsidig signifikansnivå på 0,05 fördelad över två planerade analyser på OS, vid interim (60 % eller 308/514 dödsfall) och slutlig analys (514 dödsfall). Två tidiga oplanerade futilitetsanalyser utfördes på begäran av IDMC (Independent Data Monitoring Committee). Efter den andra futilitetsanalysen som utfördes vid 45 % planerade händelser (232/514 dödsfall), rekommenderade IDMC att studien skulle avbrytas till följd av (1) primäranalysfutilitet på OS och (2) överdriven risk baserat på obalans för biverkningar och inte till fördel för trabektedin+PLD. Vid tidigt avslutande av studien avslutade 9 % (52/572 behandlade) av försökspersonerna behandlingen, 45 % (260/576 randomiserade) avslutade uppföljningen och 54 % (310/576 randomiserade) uteslöts från OS-bedömning, genom att utesluta tillförlitliga uppskattade PFS och OS-effektmått.

Det finns inga data som jämför trabektedin+PLD med en platinumbaserad regim på platinakänsliga patienter.

Pediatrisk population

Sammanlagt 50 pediatriska patienter med rabdomyosarkom, Ewings sarkom eller icke-rabdomyosarkom rekryterades till fas I-II-studien SAR 2005. Åtta patienter behandlades med en dos på $1,3 \text{ mg/m}^2$ och 42 med $1,5 \text{ mg/m}^2$. Trabektedin administrerades som en 24-timmars intravenös infusion var 21:a dag. Fyrtio patienter var fullt utvärderingsbara för svar. Ett centralt bekräftat partiellt svar (PR) observerades: total RR: 2,5 % CI 95 % (0,1 %-13,2 %). PR motsvarade en patient med ett alveolärt rabdomyosarkom. Svarsdurationen var 6,5 månader. Inga svar observerades för Ewings sarkom och NRSTS, [RR: 0 % CI 95 % (0 %-30,9 %)]. Tre patienter uppnådde stabilisering av sjukdomen (en med rabdomyosarkom efter 15 cykler, en med spolcellssarkom efter 2 cykler och en med Ewings sarkom efter 4 cykler).

Biverkningarna inkluderade reversibel förhöjning av leverenzymerna och hematologiska händelser. Dessutom rapporterades även feber, infektion, dehydrering och trombos/emboli.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Systemisk exponering efter intravenös administrering av infusion med konstant infusionshastighet är dosproportionell vid doser upp till och med $1,8 \text{ mg/m}^2$. Trabektedins farmakokinetiska profil överensstämmer med en dispositionsmodell med flera kompartments.

Efter intravenös administrering uppvisar trabektedin en stor skenbar distributionsvolym, vilket förväntas vid hög vävnads- och plasmaproteinbindning (94-98 % trabektedin i plasma är proteinbundet). Distributionsvolymen vid steady state för trabektedin hos människa överskrider $5\,000 \text{ l}$.

Metabolism

Cytokrom P450 3A4 är det huvudsakliga cytokrom P450 isozym, som ansvarar för oxidativ metabolism av trabektedin vid kliniskt relevanta koncentrationer. Andra P450-enzymen kan medverka till metabolism. Trabektedin varken inducerar eller hämmar de viktigaste cytokrom P450-enzymerna.

Eliminering

Renal eliminering av oförändrat trabektedin hos människa är låg (mindre än 1 %). Den terminala halveringstiden är lång (populationsvärde för terminal elimineringsfas: 180 timmar). Efter en dos med radioaktivt märkt trabektedin administrerad till cancerpatienter, är genomsnittlig andel som återfinns i feces (SD) av total radioaktivitet 58 % (17 %) och genomsnittlig andel i urin (SD) 5,8 % (1,73 %). Baserat på populationsberäkning av plasmaclearance hos trabektedin ($30,9 \text{ l/h}$) och förhållandet blod/plasma (0,89), är clearance hos trabektedin i helblod ca 35 l/h . Detta värde motsvarar ca halva blodflödet i human lever. Därför kan trabektedins extraktionsgrad bedömas som måttlig. Den populationsberäknade interpatient-variabiliteten för plasmaclearance hos trabektedin var 49 % och intrapatient-variabiliteten var 28 %.

En farmakokinetisk populationsstudie indikerade att plasmaclearance för trabektedin sänktes med 31 % när trabektedin administrerades i kombination med PLD. Farmakokinetiken i plasma för PLD påverkades inte av samtidig administrering av trabektedin.

Särskilda grupper

En farmakokinetisk populationsstudie indikerade att plasmaclearance för trabektedin inte påverkas av ålder (mellan 19-83 år), kön total kroppsvikt (område: 36 till 148 kg) eller kroppsytan (område: $0,9$ till $2,8 \text{ m}^2$). En farmakokinetisk populationsanalys visade att plasmakoncentrationer av trabektedin som observerades hos den japanska populationen vid en dosnivå på $1,2 \text{ mg/m}^2$ motsvarande de som erhöles hos icke-japansk population i väst vid $1,5 \text{ mg/m}^2$.

Nedsatt njurfunktion

Det sågs ingen relevant påverkan på njurfunktionen, mätt som kreatininclearance, på trabektedins farmakokinetik inom det intervall av värden ($\geq 30,3 \text{ ml/min}$) hos de patienter som deltog i de kliniska studierna. Det finns inga data för patienter med kreatininclearance på mindre än $30,3 \text{ ml/min}$. Den låga andel ($< 9 \%$ för alla studerade patienter) av total radioaktivitet som återfanns i urinen efter en singeldos ^{14}C -märkt trabektedin indikerar att nedsatt njurfunktion har liten påverkan på elimineringen av trabektedin eller dess metaboliter.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på trabektedins farmakokinetik bedömdes hos 15 cancerpatienter vid doser i intervallet $0,58$ till $1,3 \text{ mg/m}^2$ som administrerades som infusion under 3 timmar. Den geometriska medeldosen av normaliserad trabektedinexponering (AUC) ökade med 97 % (90 KI:

20 %, 222 %) hos 6 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (förhöjda bilirubinnivåer i serum från 1,5 till 3 x ULN och förhöjt aminotransferas (ASAT eller ALAT) < 8 x ULN) efter administrering av en enskild trabektedindos på 0,58 mg/m² (n = 3) eller 0,9 mg/m² (n = 3) jämfört med 9 patienter med normal leverfunktion efter administrering av en enskild trabektedindos på 1,3 mg/m² (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Effekterna av trabektedin på hjärtkärll- och andningsfunktionen har undersökts *in vivo* (sövd Cynomolgus-apor). Ett 1-timmas infusionsschema valdes för att få maximala plasmanivåer ($C_{\max}$ -värden) som motsvarar de som ses vid klinisk användning. Uppnådda plasmanivåer för trabektedin var $10,6 \pm 5,4$ ($C_{\max}$), högre än nivåerna hos patienter efter infusion med 1 500 mg/m² i 24 h ($C_{\max}$ på $1,8 \pm 1,1$ ng/ml) och liknande de nivåer som uppnåddes efter administrering av samma dos med 3-timmars infusion ($C_{\max}$ på $10,8 \pm 3,7$ ng/ml).

Myelosuppression och hepatotoxicitet identifierades som primär toxicitet för trabektedin. Observerade effekter inkluderade hematopoetisk toxicitet (svår leukopeni, anemi och lymfocyt- och benmärgsförlust) samt öknings vid leverfunktionstest, hepatocellulär degeneration, intestinal epitelnekros och svåra lokala reaktioner vid injektionsstället. Njurtoxikologiska fynd observerades vid toxicitetsstudier (inkluderande flera behandlingscykler) på apor. Dessa fynd var sekundära till svåra lokala reaktioner vid administreringsstället och det är därför osäkert om man kan tillskriva dessa till trabektedin. Försiktighet ska dock iaktas vid tolkning av dessa renala fynd. Det går inte att utesluta behandlingsrelaterad toxicitet.

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Kaliumdivätefosfat
Fosforsyra (för pH-justering)
Kaliumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Trabectedin Accord får inte blandas eller spädas med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade flaskor:

Trabectedin Accord 0,25 mg

24 månader

Trabectedin Accord 1 mg

24 månader

Efter rekonstitution

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats i 30 timmar vid 20 °C till 25 °C samt vid 2 °C till 8 °C.

Från mikrobiologisk synpunkt ska den beredda lösningen spädas och användas omedelbart. Om den beredda lösningen inte spädas och används omedelbart, är förvaringstiden för lösningen, liksom förhållandena före användning, användarens ansvar och bör normalt sett inte överskrida 24 timmar vid 2 °C-8 °C, såvida inte beredningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har demonstrerats i 30 timmar upp till 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte metoden för öppning/rekonstituering/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstituering och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Trabectedin Accord 0,25 mg

Injektionsflaska av typ I-glas med en propp av bromobutylgummi täckt med en aluminiumförslutning med en mörkblå plastskiva. Injektionsflaskan innehåller 0,25 mg trabectedin.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

Trabectedin Accord 1 mg

Injektionsflaska av typ I-glas med en propp av bromobutylgummi täckt med en aluminiumförslutning med en mörkblå plastskiva. Injektionsflaskan innehåller 1 mg trabectedin.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning för intravenös infusion

Trabectedin Accord måste rekonstitueras och spädas ytterligare före intravenös infusion. Använd lämplig aseptisk teknik för att förbereda infusionslösningen (se Instruktioner för rekonstituering och för spädning).

Vid kombinationsadministrering med PLD måste man spola den intravenösa kanalen noga med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion efter administrering av PLD och före administrering av Trabectedin Accord. Användning av annat spädningsmedel än 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion för denna kanalspolning kan orsaka utfällning av PLD (se även produktresumén för PLD för specifika hanteringsråd).

Anvisningar för rekonstitution

Trabectedin Accord 0,25 mg

Varje injektionsflaska innehållande 0,25 mg trabectedin rekonstitueras med 5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor. Den erhållna lösningen har en koncentration på 0,05 mg/ml och är endast avsedd för engångsbruk.

En spruta används för att injicera 5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan. Injektionsflaskan ska skakas tills läkemedlet är helt upplöst. Den rekonstituerade lösningen är en klar, färglös eller svagt gulaktig lösning, väsentligen fri från synliga partiklar.

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

Trabectedin Accord 1 mg

Varje injektionsflaska innehållande 1 mg trabectedin rekonstitueras med 20 ml sterilt vatten för injektionsvätskor. Den erhållna lösningen har en koncentration på 0,05 mg/ml och är endast avsedd för engångsbruk.

En spruta används för att injicera 20 ml sterilt vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan. Injektionsflaskan ska skakas tills läkemedlet är helt upplöst. Den rekonstituerade lösningen är en klar, färglös eller svagt gulaktig lösning, väsentligen fri från synliga partiklar.

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

Anvisningar för spädning

Den rekonstituerade lösningen måste spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för infusion eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för infusion. Önskad volym beräknas på följande sätt:

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

BSA = kroppsytta

Om administrering ska göras genom en central venkateter måste lämplig mängd rekonstituerad lösning dras upp ur injektionsflaskan och tillsätts i en infusionspåse med ≥ 50 ml spädningsvätska (natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för infusion eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för infusion), så att koncentrationen av trabectedin i infusionslösningen blir $\leq 0,030$ mg/ml.

Om central venkateter inte är möjlig och en perifer venkateter måste användas ska den rekonstituerade lösningen tillsättas i en infusionspåse innehållande $\geq 1\,000$ ml spädningsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för infusion eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för infusion).

Parenterala lösningar ska inspekteras visuellt för förekomst av partiklar före administrering. När infusionen är färdigställd ska den administreras omedelbart.

Anvisningar för hantering och destruktio

Trabectedin Accord är ett cytotoxiskt cancerläkemedel och måste, liksom andra potentiellt toxiska föreningar, hanteras med försiktighet. Procedurer för korrekt hantering och destruktio av cytotoxiska läkemedel måste följas. Personalen måste vara utbildad på korrekt teknik för att rekonstituera och späda läkemedlet och måste bära skyddskläder, inkluderande mask, skyddsglasögon och handskar, under rekonstitution och spädning. Gravid personal får inte hantera detta läkemedel.

Om lösningen av misstag kommer i kontakt med hud, ögon eller slemhinnor, måste dessa sköljas omedelbart med stora mängder vatten.

Inga inkompatibiliteter har iakttagits mellan trabectedin och flaskor av typ I-glas, polyvinylklorid-(PVC) och polyetenpåsar (PE) och -slangar, behållare av polyisopren eller implanterbara kärlaccesssystem av titan.

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Trabectedin Accord 0,25 mg
EU/1/24/1902/001

Trabectedin Accord 1 mg
EU/1/24/1902/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 april 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polen

eller

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA3000, Malta

eller

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, 32009, Grekland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – 0,25 mg injektionsflaska

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Trabectedin Accord 0,25 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
trabectedin

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum: **Hanteras med försiktighet.**

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Kassera oanvänt läkemedel och avfall i enlighet med lokala riktlinjer.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Spanien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1902/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Etikett till injektionsflaska – 0,25 mg injektionsflaska

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Trabectedin Accord 0,25 mg pulver till koncentrat
trabectedin
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,25 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – 1 mg injektionsflaska

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Trabectedin Accord 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
trabectedin

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum: **Hanteras med försiktighet.**

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Kassera oanvänt läkemedel och avfall i enlighet med lokala riktlinjer.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Spanien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1902/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Etikett till injektionsflaska – 1 mg injektionsflaska

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Trabectedin Accord 1 mg pulver till koncentrat

trabectedin

i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Trabectedin Accord 0,25 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning Trabectedin Accord 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning trabectedin

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Trabectedin Accord är och vad det används för

Trabectedin Accord innehåller den aktiva substansen trabectedin. Trabectedin Accord är ett cancerläkemedel som verkar genom att hindra tumörcellerna från att föröka sig.

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

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

2. Vad du behöver veta innan du använder Trabectedin Accord

Använd inte Trabectedin Accord

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Trabectedin Accord.

Trabectedin Accord eller dess kombination med PLD ska inte användas om du har en allvarlig lever-, njur- eller hjärtskada.

Tala om för din läkare om du vet eller misstänker att du har något av följande innan du påbörjar behandling med Trabectedin Accord:

- lever-eller njurbesvär
- hjärtbesvär eller tidigare haft hjärtbesvär
- vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) under nedre normalgränsen
- tidigare har fått behandling med trabectedin i höga doser.

Sök omedelbart medicinsk vård om något av följande inträffar:

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

Barn och ungdomar

Trabectedin Accord bör inte ges till barn under 18 års ålder med pediatriiska sarkom.

Andra läkemedel och Trabectedin Accord

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

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

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

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

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

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

statiner (för att sänka kolesterolnivåerna och förhindra hjärtsjukdom) är exempel på läkemedel som kan orsaka muskelskada.

Trabectedin Accord med alkohol

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

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

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

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivåtgärder under pågående behandling och under 3 månader efter avslutad behandling.

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

Amning

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

Fertilitet

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

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

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

Trabectedin Accord innehåller kalium

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

3. Hur du använder Trabectedin Accord

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

För behandling av mjukdelssarkom är dosen vanligtvis 1,5 mg/m² kroppsytan. Under hela behandlingsperioden kommer din läkare att noga följa dig med kontroller och bestämma den dosering

av Trabectedin Accord som är lämpligast för dig. Den rekommenderade dosen till japanska patienter är lägre än den vanliga dosen för alla andra etniciteter och är 1,2 mg/m² kroppsytta.

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

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

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

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

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

Allvarliga biverkningar orsakade av behandling med Trabectedin Accord:

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

- Du kan få förhöjda nivåer av det gula färgämnet bilirubin i blodet, vilket kan ge upphov till gulsot (gulsfärgning av hud, slemhinnor och ögon).
- Din läkare kommer att ordinera regelbunden blodprovstagning för att upptäcka eventuella avvikande blodvärden.

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

- Du kan också få blodinfektioner (sepsis) om du har allvarligt nedsatt immunsystem. Om du får feber måste du omedelbart söka medicinsk vård.
- Du kan också få värk i musklerna (myalgi). Du kan också få nervskador som kan resultera i muskelsmärta, svaghet och domningar. Du kan bli svullen i kroppen eller få svullna ben och en krypande känsla i huden.
- Du kan få en reaktion vid injektionsstället. Trabectedin Accord infusion kan läcka ut från venen när du får den, vilket medför att vävnadscellerna runt injektionsstället skadas och dör (vävnadsnekros, se även avsnitt 2 "Varningar och försiktighet"), vilket kan kräva kirurgi.
- Du kan få en allergisk reaktion. Du kan få feber, svårighet att andas, hudrodnad eller utslag, känsla av illamående (kvaljningar) eller illamående (kräkningar).
- När Trabectedin Accord används i kombination med PLD kan du drabbas av synkope, även kallat svimningsanfall. Du kan också uppleva att hjärtat slår för hårt eller för snabbt (hjärtklappning), hjärtkamrarna kan bli svagare (vänsterkammardysfunktion) eller en lungartär kan bli blockerad (lungemboli).

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

- Du kan få svår muskelsmärta och -smärta, stelhet och muskelsvaghet. Din urin kan också få en mörkare färg. Allt som beskrivs ovan kan vara ett tecken på skada på dina muskler (rabdomyolys).
- Läkaren kan vilja ta blodprov i vissa situationer för att undvika att du utvecklar muskelskada (rabdomyolys). I mycket svåra fall kan detta leda till njursvikt. Om du får svår muskelsmärta eller -svaghet måste du omedelbart söka medicinsk vård.
- Du kan få svårighet att andas, oregelbunden hjärtrytm, minskad urinmängd, tvära förändringar i ditt psykiska tillstånd, områden med fläckig hud, extremt lågt blodtryck i samband med onormala laboratorievärden (minskat antal blodplättar). Om du får något av ovan nämnda symtom eller sjukdomstecken, sök vård omedelbart.
- Du kan drabbas av en onormal vätskebildning i lungorna som leder till svullnader (lungödem).
- Om du upptäcker oförklarlig delvis eller allmän svullnad (ödem), med eventuell omtöcknadskänsla, yrsel eller törst (långt blodtryck). Det kan vara tecken på ett tillstånd (kapillär-läckagesyndrom) som kan leda till överdriven ansamling av vätska i vävnaden. Om du får något av ovanstående symtom eller tecken, uppsök omedelbart sjukvården.
- Du kan märka att Trabectedin Accord infusionslösning läcker ut från venen (extravasering) när den ges till dig. Du kommer då att märka av en del rodnad, svullnad, klåda och obehag vid injektionsstället. Om du får något av dessa symtom eller tecken, tala med sjuksköterska eller läkare omedelbart.

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

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

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

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

Andra mindre allvarliga biverkningar:

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

- Du kan:
 - känna dig trött
 - få andningssvårighet och hosta
 - få ont i ryggen
 - få vätskeansamling i kroppen (ödem)
 - få fler blåmärken än normalt
 - blöda näsblod
 - lättare få infektioner. En infektion kan också ge dig förhöjd kroppstemperatur (feber).

Om du får något av dessa symtom måste du söka vård omedelbart.
- Du kan få matsmältningssymtom såsom aptitlöshet, illamående eller kräkningar, smärta i buken, diarré eller förstoppning. Om du blir illamående, kräks eller inte kan dricka någonting och därför inte kissar så ofta, trots att du tar medel mot illamående, måste du söka vård omedelbart.
- Du kan få huvudvärk.

- Du kan få slemhinneinflammation som röda svullnader inuti munhålan som leder till smärtsamma sår och munsår, inflammation i munnen (stomatit) eller inflammation i magtarmkanalen när Trabectedin Accord används samtidigt med PLD.
- Patienter som får Trabectedin Accord plus PLD för äggstockscancer kan få hand- eller fotproblem. Det kan framträda som röd hud på handflator, fingrar och fotsulor som senare svullnar och blir blåliga. Förändringarna kan antingen torka ut och fjälla eller bilda blåsor med sår.

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

- Du kan få förlust av vätska från kroppen, viktnedgång, matsmältningsbesvär och förändrat smaksinne.
- Du kan tappa hår.
- Du kan också drabbas av yrsel, lågt blodtryck och blodvallningar eller hudutslag.
- Kraftigare hudpigmentering kan uppträda hos patienter som får Trabectedin Accord samtidigt som PLD för äggstockscancer.
- Du kan få ont i leder.
- Du kan få sömnproblem.

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Trabectedin Accord ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

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

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

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

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Spanien

Tillverkare

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polen

eller

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA3000, Malta

eller

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, 32009, Grekland

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Instruktioner för beredning, hantering och kassering

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

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

Beredning för intravenös infusion

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

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

Vid användning av Trabectedin Accord i kombination med PLD måste man spola den intravenösa kanalen noga med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion efter administrering av PLD och före administrering av Trabectedin Accord. Användning av annat spädningsmedel än 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion kan orsaka utfällning av PLD. (Se även produktresumén för PLD för specifika hanteringsråd).

Anvisningar för rekonstituering

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

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

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

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

Anvisningar för spädning

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

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

BSA = Body Surface Area (kroppsyta)

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

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

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

Lösningarnas stabilitet under användning

Rekonstituerad lösning

Efter rekonstituering har kemisk och fysikalisk stabilitet visats under 30 timmar vid 20 °C till 25 °C samt vid 2 °C till 8 °C.

Från mikrobiologisk synpunkt ska den beredda lösningen spädas och användas omedelbart. Om den beredda lösningen inte späds och används omedelbart, är förvaringstiden för lösningen, liksom förhållandena före användning, användarens ansvar och bör normalt sett inte överskrida 24 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida inte beredningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Utspädd lösning

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

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte metoden för öppning/rekonstituering/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar.