Trabectedin-ratiopharm Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trabectedin-ratiopharm 0,25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Trabectedin-ratiopharm 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Trabectedin-ratiopharm 0,25 mg
Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 0,25 mg Trabectedin.

Ein ml rekonstituierte Lösung enthält 0,05 mg Trabectedin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 4,65 mg Kalium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Trabectedin-ratiopharm 1 mg
Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 1 mg Trabectedin.

Ein ml rekonstituierte Lösung enthält 0,05 mg Trabectedin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 18,59 mg Kalium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis weißliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trabectedin-ratiopharm wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Weichteilsarkoms nach Versagen von Anthrazyklinen und Ifosfamid bzw. bei Patienten, bei denen sich die Anwendung dieser Mittel nicht eignet. Die Wirksamkeitsdaten basieren vorwiegend auf Patienten mit Liposarkom und Leiomyosarkom.

Trabectedin-ratiopharm in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) wird angewendet bei Patientinnen zur Behandlung eines platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidivs.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Trabectedin-ratiopharm muss unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Chemotherapien erfahrenen Arztes angewendet werden. Sein Einsatz sollte auf qualifizierte Onkologen oder sonstige auf die Gabe von zytotoxischen Substanzen spezialisierte medizinische Fachkreise beschränkt bleiben.

Dosierung

Für die Behandlung des Weichteilsarkoms beträgt die empfohlene Dosis 1,5 mg/m^2 Körperoberfläche, gegeben als intravenöse Infusion über 24 Stunden mit einem dreiwöchigen Intervall zwischen den Therapiezyklen.

Trabectedin-ratiopharm Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Für die Behandlung des Ovarialkarzinoms wird *Trabectedin-ratiopharm* alle drei Wochen als 3-stündige Infusion in einer Dosis von 1,1 mg/m^2 unmittelbar nach PLD 30 mg/m^2 gegeben. Zur Minimierung des Risikos von PLD-Infusionsreaktionen darf die initiale Dosis in einer Infusionsgeschwindigkeit von höchstens 1 mg/Minute gegeben werden. Wenn keine Infusionsreaktion beobachtet wird, können die nachfolgenden PLD-Infusionen über einen 1-stündigen Zeitraum gegeben werden (spezielle Hinweise zur Anwendung finden Sie auch in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Fachinformation; SmPC] zu PLD).

Alle Patienten müssen 30 Minuten vor PLD (in Kombinationstherapie) oder *Trabectedin-ratiopharm* (in Monotherapie) eine intravenöse Gabe von Kortikosteroiden wie z. B. 20 mg Dexamethason erhalten. Dies dient nicht nur der antiemetischen Prophylaxe, sondern scheint auch hepatoprotektive Wirkungen zu haben. Weitere Antiemetika können nach Bedarf gegeben werden.

Die folgenden Kriterien müssen erfüllt sein, damit eine Behandlung mit *Trabectedin-ratiopharm* möglich ist:

- absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 1.500/mm^3
- Thrombozytenzahl ≥ 100.000/mm^3
- Bilirubin ≤ obere Normgrenze (ULN)
- Alkalische Phosphatase ≤ 2,5 x ULN (falls die Erhöhung ossären Ursprungs ist, sollten die Leberisoenzyme 5-Nukleotidase oder Gammaglutamyltranspeptidase [GGT] berücksichtigt werden)
- Albumin ≥ 25 g/l
- Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) ≤ 2,5 x ULN
- Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min (Monotherapie), Serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl (≤ 132,6 µmol/l) oder Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min (Kombinationstherapie)
- Kreatinphosphokinase (CPK) ≤ 2,5 x ULN
- Hämoglobin ≥ 9 g/dl

Vor einer erneuten Behandlung müssen die gleichen Kriterien wie oben erfüllt sein. Ansonsten muss die Behandlung um bis zu 3 Wochen verschoben werden, bis die Kriterien erfüllt sind.

Eine zusätzliche Überwachung der hämatologischen Parameter Bilirubin, alkalische Phosphatase, Aminotransferasen und CPK sollte in den ersten beiden Zyklen der Therapie wöchentlich erfolgen und mindestens einmal zwischen den Behandlungen in nachfolgenden Zyklen.

In allen Zyklen sollte die gleiche Dosis gegeben werden, vorausgesetzt es treten keine Toxizitäten der Grade 3–4 auf und der Patient erfüllt die Kriterien für eine erneute Behandlung.

Dosisanpassungen während der Behandlung

Vor einer erneuten Behandlung müssen die Patienten die oben definierten Ausgangskriterien erfüllen. Sollten zu irgendeinem Zeitpunkt eine oder mehrere der folgenden Ereignisse zwischen den Behandlungszyklen auftreten, muss die Dosis für die nachfolgenden Zyklen um eine Stufe entsprechend untenstehender Tabelle 1 reduziert werden:

- Neutropenie < 500/mm^3 über länger als 5 Tage anhaltend oder assoziiert mit Fieber oder Infektion
- Thrombozytopenie < 25.000/mm^3
- Anstieg des Bilirubins > obere Normgrenze (ULN) und/oder alkalische Phosphatase > 2,5 x ULN
- Anstieg der Aminotransferasen (AST oder ALT) > 2,5 x ULN (Monotherapie) oder > 5 x ULN (Kombinationstherapie), der sich bis Tag 21 nicht normalisiert hat
- Jegliche Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades (wie Übelkeit, Erbrechen, Abgeschlagenheit)

Wurde eine Dosis aufgrund einer Toxizität reduziert, wird eine Dosiseskalation in den nachfolgenden Zyklen nicht empfohlen. Wenn es bei einem Patienten, der klinisch profitiert, in den nachfolgenden Zyklen erneut zu einer dieser Toxizitäten kommen sollte, kann die Dosis weiter reduziert werden (siehe unten). Bei Auftreten einer hämatologischen Toxizität können Kolonie-stimulierende Faktoren nach lokal üblicher Standardpraxis gegeben werden.

Tabelle 1: Tabelle zur Dosismodifikation von *Trabectedin-ratiopharm* (monotherapeutisch bei Weichteilsarkomen [WTS] oder in Kombinationstherapie bei Ovarialkarzinomen) und PLD

	Weichteilsarkom	**Ovarialkarzinom**	
	Trabectedin-ratiopharm	*Trabectedin-ratiopharm*	PLD
Startdosis	1,5 mg/m^2	1,1 mg/m^2	30 mg/m^2
Erste Dosisreduktion	1,2 mg/m^2	0,9 mg/m^2	25 mg/m^2
Zweite Dosisreduktion	1 mg/m^2	0,75 mg/m^2	20 mg/m^2

Siehe SmPC zu PLD für ausführlichere Angaben zu Dosisanpassungen von PLD.

Für den Fall, dass weitere Dosisreduktionen notwendig sind, sollte eine Beendigung der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Dauer der Behandlung
In den klinischen Prüfungen waren keine Grenzen für die Zahl der durchzuführenden Zyklen festgelegt worden. Die Behandlung wurde so lange fortgesetzt, wie ein klinischer Nutzen festgestellt werden konnte. Trabectedin wurde über 6 Zyklen oder mehr bei 29,5 % der Patienten, die mit der Monotherapie behandelt wurden, und bei 52 % der Patienten, die die Kombinationsbehandlung erhielten, angewendet. Diese Monotherapie kam bis zu 38 Zyklen lang zur Anwendung, die Kombinationsbehandlung bis zu 21 Therapiezyklen. Bei mit multiplen Zyklen behandelten Patienten wurden keine kumulativen Toxizitäten beobachtet.

Kinder und Jugendliche
Trabectedin-ratiopharm sollte bei Kindern im Alter unter 18 Jahren mit pädiatrischen Sarkomen nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit bestehen (siehe Abschnitt 5.1 zu Ergebnissen einer Studie zu pädiatrischen Sarkomen).

Ältere Patienten
Es wurden keine Studien speziell bei älteren Menschen durchgeführt. Insgesamt waren 20 % der 1.164 Patienten in der integrierten Analyse zur Sicherheit der klinischen Prüfungen in der Monotherapie über 65 Jahre alt. Von den 333 Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Trabectedin in Kombination mit PLD erhielten, waren 24 % mindestens 65 Jahre alt und 6 % über 75 Jahre alt. Es wurden keine relevanten Unterschiede im Sicherheitsprofil bei dieser Patientenpopulation festgestellt. Es hat den Anschein, als würden die Plasma-Clearance und das Distributionsvolumen von Trabectedin durch das Alter nicht beeinflusst. Daher werden Dosisanpassungen, die allein auf Alterskriterien basieren, nicht routinemäßig empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion
Es wird zu besonderer Vorsicht bei Patienten mit einer Leberfunktionseinschränkung geraten und es können Dosisanpassungen erforderlich werden, da die systemische Exposition gegenüber Trabectedin erhöht ist und das Risiko einer Hepatotoxizität erhöht sein kann. Patienten mit erhöhten Bilirubin-Spiegeln im Serum als Ausgangswert dürfen nicht mit *Trabectedin-ratiopharm* behandelt werden. Während der Behandlung mit *Trabectedin-ratiopharm* sollten die Ergebnisse der Leberfunktionstests überwacht werden, da möglicherweise Dosisanpassungen angezeigt sind (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Studien bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min bei alleiniger Anwendung und < 60 ml/min in der Kombinationstherapie) wurden nicht durchgeführt, so dass *Trabectedin-ratiopharm* bei dieser Patientenpopulation nicht angewendet werden darf (siehe Abschnitt 4.4). Angesichts der pharmakokinetischen Eigenschaften von Trabectedin (siehe Abschnitt 5.2) erscheinen Dosisanpassungen bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung nicht gerechtfertigt.

Art der Anwendung

Es wird dringlich empfohlen, eine intravenöse Gabe über einen zentralen Venenkatheter vorzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Trabectedin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Begleitende schwere oder unkontrollierte Infektion.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Kombinierte Anwendung mit Gelbfiebervakzin (siehe Abschnitt 4.4).

Trabectedin-ratiopharm Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktionseinschränkung

Die Patienten müssen bestimmte die Leberfunktionsparameter betreffende Kriterien erfüllen, um die Behandlung mit *Trabectedin-ratiopharm* beginnen zu können. Da die systemische Exposition gegenüber Trabectedin aufgrund der Leberfunktionseinschränkung im Durchschnitt etwa doppelt so hoch ist (siehe Abschnitt 5.2) und daher das Risiko für Toxizitäten erhöht sein kann, müssen Patienten mit klinisch relevanten Lebererkrankungen wie einer aktiven chronischen Hepatitis engmaschig kontrolliert und die Dosis erforderlichenfalls angepasst werden. Patienten mit erhöhten Bilirubin-Spiegeln im Serum dürfen nicht mit Trabectedin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionseinschränkung

Die Kreatinin-Clearance muss vor und während der Behandlung überwacht werden. *Trabectedin-ratiopharm* darf in Monotherapie bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und in Kombinationstherapie bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Neutropenie und Thrombozytopenie

Sehr häufig wurde im Zusammenhang mit einer *Trabectedin-ratiopharm*-Therapie über Neutropenien und Thrombozytopenien Grad 3 oder 4 berichtet. Ein großes Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozytenzahl muss jeweils vor Beginn der Therapie, in den ersten beiden Behandlungszyklen wöchentlich und im Weiteren dann jeweils einmal zwischen den Behandlungszyklen angefertigt werden (siehe Abschnitt 4.2). Patienten, die Fieber entwickeln, sollten unverzüglich einen Arzt konsultieren. In diesem Fall sollte sofort mit einer aktiven supportiven Behandlung begonnen werden.

Trabectedin-ratiopharm darf Patienten mit einer Neutrophilenzahl von weniger als 1.500 Zellen/mm^3 und einer Thrombozytenzahl von weniger als 100.000 Zellen/mm^3 bei Therapiebeginn nicht gegeben werden. Wenn eine schwere Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl [ANC] < 500 Zellen/mm^3) länger als 5 Tage lang anhält oder assoziiert mit Fieber oder einer Infektion auftritt, wird eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Übelkeit und Erbrechen

Alle Patienten müssen prophylaktisch eine antiemetische Therapie mit Kortikosteroiden wie Dexamethason erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Rhabdomyolyse und schwere CPK-Erhöhungen (> 5 x ULN)

Trabectedin darf nicht bei Patienten mit einer CPK > 2,5 x ULN angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Über eine Rhabdomyolyse wurde gelegentlich berichtet, gewöhnlich in Zusammenhang mit einer Myelotoxizität, schwergradigen Veränderungen bei den Leberwerten und/oder Nieren- bzw. Multiorganversagen. Daher sollte die CPK engmaschig überwacht werden, wenn bei einem Patienten eine oder mehrere dieser Toxizitäten oder Muskelschwäche bzw. Muskelschmerzen auftreten. Bei Auftreten einer Rhabdomyolyse müssen unverzüglich supportive Maßnahmen wie eine parenterale Hydration, eine Alkalinisierung des Urins und eine Dialyse eingeleitet werden, je nachdem was indiziert ist. Die Behandlung mit *Trabectedin-ratiopharm* muss abgesetzt werden, bis sich der Patient vollständig erholt hat.

Vorsicht ist geboten, wenn mit einer Rhabdomyolyse assoziierte Arzneimittel (z. B. Statine) begleitend mit Trabectedin angewendet werden, da sich dadurch das Risiko einer Rhabdomyolyse erhöhen kann.

Leberfunktionstest (LFT)-Auffälligkeiten

Reversible akute Erhöhungen der Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) wurden bei den meisten Patienten berichtet. *Trabectedin-ratiopharm* darf nicht bei Patienten mit erhöhtem Bilirubin angewendet werden. Bei Patienten mit erhöhten Werten für AST, ALT und alkalische Phosphatase zwischen den Behandlungszyklen können Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Es wird dringend empfohlen, einen zentralvenösen Zugang zu benutzen (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten können eine potentiell schwere Reaktion an der Injektionsstelle entwickeln, wenn Trabectedin über einen peripheren venösen Zugang gegeben wird.

Die extravasale Verabreichung von Trabectedin kann eine Gewebenekrose hervorrufen, die ein Debridement erforderlich macht. Es gibt kein spezifisches Antidot gegen extravasal verabreichtes Trabectedin. Für den Fall einer Extravasation ist nach der lokal üblichen Standardpraxis vorzugehen.

Allergische Reaktionen

In Zusammenhang mit der Verabreichung von Trabectedin allein oder in Kombination mit PLD wurden in Erfahrungen nach der Inverkehrbringung Überempfindlichkeitsreaktionen, sehr selten mit tödlichem Ausgang, gemeldet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Kardiale Dysfunktion

Die Patienten sollten auf kardiale Nebenwirkungen oder Herzmuskeldysfunktion überwacht werden.

Eine gründliche Herzuntersuchung, einschließlich der Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) mittels Echokardiographie oder MUGA-Scan (Multigated Acquisition Scan), sollte vor Beginn der Therapie mit Trabectedin und danach in Abständen von 2 bis 3 Monaten bis zum Absetzen der Therapie mit Trabectedin durchgeführt werden.

Patienten mit einer LVEF unter dem unteren Normalwert (LVEF < LLN), vor einer kumulativen Anthracyclin-Dosis von > 300 mg/m^2, im Alter über 65 Jahre oder mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte (vor allem jene mit kardialer Medikation) können ein erhöhtes Risiko einer kardialen Dysfunktion bei einer Behandlung mit Trabectedin als Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin aufweisen.

Bei Patienten mit kardialen Nebenwirkungen Grad 3 oder 4, die auf eine Kardiomyopathie hinweisen, oder bei Patienten mit einer LVEF, die unter den LLN fällt (beurteilt als entweder absolute Abnahme der LVEF ≥ 15 % oder < LLN mit einer absoluten Abnahme ≥ 5 %) sollte Trabectedin abgesetzt werden.

Kapillarlecksyndrom (CLS)

Unter Trabectedin wurden Fälle von Kapillarlecksyndrom (CLS) berichtet (teilweise mit tödlichem Verlauf). Wenn sich mögliche Symptome eines CLS entwickeln, wie zum Beispiel ein unerklärliches Ödem mit niedrigem Blutdruck oder ohne niedrigen Blutdruck, sollte der behandelnde Arzt erneut den Albuminspiegel im Serum beurteilen. Eine schnelle Abnahme des Albuminspiegels im Serum kann auf ein CLS hinweisen. Wenn nach dem Ausschluss anderer Ursachen ein CLS bestätigt wird, sollte der behandelnde Arzt Trabectedin absetzen und eine Behandlung für CLS gemäß den Leitlinien der Einrichtung einleiten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Sonstige

Die gleichzeitige Gabe von *Trabectedin-ratiopharm* mit wirkstarken Inhibitoren des Enzyms CYP3A4 ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn dies nicht möglich ist, muss eine engmaschige Überwachung auf Toxizitäten hin erfolgen und eine Dosisreduktion von Trabectedin in Betracht gezogen werden.

Vorsicht ist geboten, wenn mit einer Hepatotoxizität assoziierte Arzneimittel zusammen mit Trabectedin angewendet werden, da sich dadurch das Risiko einer Lebertoxizität erhöhen kann.

Die Gabe von Trabectedin zusammen mit Phenytoin kann die Aufnahme von Phenytoin herabsetzen, was zu einer Exazerbation der Krampfneigung führen kann. Die kombinierte Anwendung von Trabectedin mit Phenytoin oder abgeschwächten Lebendvakzinen wird nicht empfohlen. Insbesondere die kombinierte Anwendung von Trabectedin zusammen mit Gelbfiebervakzin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die begleitende Anwendung von Trabectedin zusammen mit Alkohol ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung und auch noch bis 8 Monate danach eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden und im Falle einer eingetretenen Schwangerschaft unverzüglich den behandelnden Arzt informieren (siehe Abschnitt 5.3).
Männer im fertilen Alter müssen während der Behandlung und bis 5 Monate im Anschluss an die Behandlung eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 1,28 mmol (oder 50,22 mg) Kalium pro 2,7 mg Trabectedin. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter kontrollierter Kalium-Diät.
Siehe auch Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu PLD für ausführlichere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Substanzen auf Trabectedin

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Trabectedin wird vorwiegend mit CYP3A4 metabolisiert, deswegen erhöht sich wahrscheinlich die Konzentration von Trabectedin im Plasma, wenn gleichzeitig die Inhibitoren der Aktivität dieses Isoenzyms appliziert werden. Die parallele Anwendung von Trabectedin mit starken Induktoren von CP3A4 kann die metabolische Elimination von Trabectedin steigern. Zwei *In-vivo*-Phase-I-Studien bestätigten den Trend zur Steigerung oder Reduzierung der Konzentration von Trabectedin bei der entsprechend parallelen Anwendung von Ketoconazol und Rifampicin.

Wenn Ketoconazol gleichzeitig mit Trabectedin verordnet wurde, steigerte sich die Konzentration von Trabectedin im Plasma bis ca. 21 % von C_{max} und 66 % von AUC, aber es gab keine neuen Sicherheitsbedenken. Strenge Überwachung der Toxizität ist notwendig bei den Patienten, die Trabectedin in Kombination mit starken Inhibitoren von CYP3A4, z. B. Ketoconazol, Fluconazol, Ritonavir, Clarithromycin oder Aprepitant, erhalten.

Diese Kombinationen sollen nach Möglichkeit gemieden werden. Wenn solche Kombinationen notwendig sind, müssen im Fall der Toxizität die Dosierungen angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Wenn Rifampicin gleichzeitig mit Trabectedin verordnet wurde, fiel die Konzentration von Trabectedin im Plasma bis ca. 22 % von C_{max} und 31 % von AUC. Deswegen sollen die Kombinationen mit starken Induktoren von CYP3A4, nämlich Rifampicin, Phenobarbital, Johanniskraut, nach Möglichkeit gemieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Während der Behandlung mit Trabectedin ist aufgrund der Hepatotoxizität des Arzneimittels auf Alkoholkonsum zu verzichten (siehe Abschnitt 4.4).

Präklinische Daten haben gezeigt, dass Trabectedin ein Substrat für P-gp ist. Die begleitende Gabe von Inhibitoren von P-gp wie z. B. Ciclosporin und Verapamil kann die Distribution und/oder Elimination von Trabectedin verändern. Die Relevanz dieser Wechselwirkung, d. h. eine toxische Wirkung auf das Zentralnervensystem (ZNS), ist bislang nicht gesichert. Daher ist in derartigen Situationen Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über exponierte Schwangere vor. Ausgehend von dem bekannten Wirkmechanismus kann Trabectedin schwerwiegende Schädigungen beim ungeborenen Kind hervorrufen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Trabectedin passiert bei Verabreichung an trächtige Ratten die Plazentaschranke. Trabectedin soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Falls während der Behandlung eine Schwangerschaft eintritt, muss die Patientin über die potentiellen Risiken für den Fetus informiert (siehe Abschnitt 5.3) und sorgfältig überwacht werden. Wenn Trabectedin am Ende der Schwangerschaft angewendet wird, muss das Neugeborene sorgfältig auf potentielle Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 8 Monate nach der Behandlung eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden und im Falle einer eingetretenen Schwangerschaft unverzüglich den behandelnden Arzt informieren (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte während der Behandlung eine Schwangerschaft eintreten, ist eine genetische Beratung in Betracht zu ziehen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Trabectedin in die Muttermilch übergeht. Der Übergang von Trabectedin in die Muttermilch wurde bislang nicht tierexperimentell untersucht. Stillen während der Behandlung und bis 3 Monate danach ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Männer im fertilen Alter müssen während der Behandlung und bis 5 Monate nach der Behandlung eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Trabectedin kann genotoxische Wirkungen haben. Vor der Behandlung sollte eine Beratung über die Konservierung von Eizellen oder Spermien angestrebt werden, da die Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität aufgrund einer Therapie mit *Trabectedin-ratiopharm* besteht. Eine genetische Beratung wird auch empfohlen für Patienten, die für die Zeit nach der Therapie einen Kinderwunsch haben (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings wurde bei mit Trabectedin behandelten Patienten über Abgeschlagenheit und/oder Asthenie berichtet. Patienten, bei denen eine dieser Nebenwirkungen während der Therapie auftritt, dürfen kein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei den meisten mit *Trabectedin-ratiopharm* behandelten Patienten kann davon ausgegangen werden, dass es zu Nebenwirkungen jeglichen Schweregrades kommt (bei 91 %, die die Monotherapie erhalten, und bei 99,4 %, die die Kombinationstherapie erhalten). Zu erwarten ist fernerhin, dass bei weniger als einem Drittel der Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen der Schweregrade 3 oder 4 auftreten (bei 10 %, die die Monotherapie erhalten, und bei 25 %, die die Kombinationstherapie erhalten). Die häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Schweregrades waren Neutropenie, Übelkeit, Erbrechen, erhöhte AST/ALT-Werte, Anämie, Abgeschlagenheit, Thrombozytopenie, Anorexie und Durchfälle.

Tödlich verlaufende Nebenwirkungen traten bei 1,9 % der Patienten, die eine Monotherapie, und bei 0,6 % der Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, auf. Diese resultierten häufig aus einer Kombination von Ereignissen wie Panzytopenie, febrile Neutropenie, manche davon mit Sepsis, hepatischer Beteiligung, Nieren- oder Multiorganversagen und Rhabdomyolyse.

Trabectedin-ratiopharm Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in Tabellenform

Das folgende Sicherheitsprofil von *Trabectedin-ratiopharm* basiert auf Nebenwirkungen, die in klinischen Studien, Studien zur Sicherheit nach der Zulassung sowie spontan berichtet wurden.

Die Tabelle unten listet die Nebenwirkungen auf, die bei Patienten mit Weichteilsarkom und Ovarialkarzinom, die mit Trabectedin nach dem empfohlenen Regime (1,5 mg/m^2, 24-stündige Infusion alle 3 Wochen) behandelt wurden, aufgetreten sind. Für die Angabe der Häufigkeiten wurden sowohl die Nebenwirkungen als auch die Laborwerte herangezogen.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) und selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Neutropenische Infektion	Sepsis	Septischer Schock	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie Thrombozytopenie Anämie Leukopenie	Febrile Neutropenie		
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitverlust	Dehydratation Hypokaliämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel Geschmacksstörung Periphere sensorische Neuropathie Synkope*		
Herzerkrankungen		Palpitationen* Linksventrikuläre Dysfunktion*		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie Flush (Gesichtsröte)	Kapillarlecksyndrom	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe Husten	Lungenembolie*	Lungenödem	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen Übelkeit Erbrechen Verstopfung Durchfall Stomatitis	Dyspepsie		
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Alaninamino-transferase Erhöhte Aspartatamino-transferase Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut Hyperbilirubinämie	Erhöhte Gammaglutamyl-transferase		Leberinsuffizienz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Palmar-plantare Erythro-dysästhesie (Hand-Fuß-Syndrom)*	Ausschlag Alopezie Hyperpigmentation*		

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen Erhöhte Kreatininphosphokinase im Blut	Arthralgie Myalgie	Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Akute Nierenschädigung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue Pyrexie Ödem Schleimhautentzündung*	Reaktion an der Injektionsstelle	Paravasation Weichteilnekrose	
Untersuchungen	Erhöhtes Kreatinin im Blut Vermindertes Albumin im Blut	Gewichtsverlust		

*Nebenwirkung nur bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, einschließlich der Daten aus ET743-OVA-301, einer randomisierten Phase-III-Studie mit 672 Patientinnen, die entweder Trabectedin (1,1 mg/m^2) und PLD (30 mg/m^2) alle drei Wochen oder PLD (50 mg/m^2) alle vier Wochen erhielten, sowie aus der Studie ET743-OVC-3006 mit 576 Patientinnen, die entweder PLD (30 mg/m^2) gefolgt von Trabectedin (1,1 mg/m^2) alle drei Wochen oder PLD allein (50 mg/m^2) alle vier Wochen erhielten.

In dem Behandlungsarm ET743-OVA-301 Trabectedin + PLD zeigten nicht weiße (vorwiegend asiatische) Patientinnen eine höhere Inzidenz für Nebenwirkungen des Grades 3–4 als weiße Patientinnen (96 % *versus* 87 %), und ebenfalls eine höhere Inzidenz für schwerwiegende Nebenwirkungen (44 % *versus* 23 % für Nebenwirkungen aller Schweregrade). Die Unterschiede wurden vorwiegend im Zusammenhang mit einer Neutropenie (93 % *versus* 66 %), Anämie (37 % *versus* 14 %) und Thrombozytopenie (41 % *versus* 19 %) beobachtet. Jedoch waren die Inzidenzwerte für klinische Komplikationen im Zusammenhang mit einer hämatologischen Toxizität wie schweren Infektionen oder Blutungen, oder solchen, die zum Tode führten oder eine Beendigung der Behandlung erforderlich machten, in beiden Patientenuntergruppen ähnlich.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Neutropenie:
Eine Neutropenie ist die häufigste hämatologische Toxizität. Sie folgte einem vorhersagbaren Muster eines plötzlichen Auftretens und einer Reversibilität und war nur selten mit Fieber oder einer Infektion assoziiert. Der Nadir für die Neutrophilen war im Median nach 15 Tagen erreicht und erholte sich innerhalb einer Woche wieder. Die Analyse pro Zyklus, die bei mit der Monotherapie behandelten Patienten durchgeführt wurde, ergab Neutropenien Grad 3 bei etwa 19 % und Neutropenien Grad 4 bei etwa 8 % der Zyklen. In dieser Patientengruppe trat eine febrile Neutropenie bei 2 % der Patienten und in < 1 % der Zyklen auf.

Thrombozytopenie:
Blutungsereignisse im Zusammenhang mit einer Thrombozytopenie traten bei < 1 % der mit der Monotherapie behandelten Patienten auf. Die bei diesen Patienten durchgeführte Analyse pro Zyklus ergab eine Thrombozytopenie Grad 3 bei etwa 3 % und eine Thrombozytopenie Grad 4 bei < 1 % der Behandlungszyklen.

Anämie:
Eine Anämie trat bei 93 % der Patienten, die eine Monotherapie erhielten, und bei 94 % mit der Kombinationstherapie behandelten Patienten auf. Der Prozentsatz der bereits zu Studienbeginn anämischen Patienten lag bei 46 % und bei 35 %. Die bei den Patienten, die eine Monotherapie erhielten, durchgeführte Analyse pro Zyklus ergab eine Anämie Grad 3 bei etwa 3 % und eine Anämie Grad 4 bei etwa 1 % der Behandlungszyklen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Anstieg der AST-/ALT-Werte:
Die mediane Zeit bis zum Erreichen der Spitzenwerte betrug 5 Tage sowohl für AST als auch ALT. Die meisten Werte waren auf einen Grad 1 zurückgegangen oder hatten sich bis Tag 14 oder 15 normalisiert (siehe Abschnitt 4.4). Die bei den Patienten, die eine Monotherapie erhielten, durchgeführte Analyse pro Zyklus ergab Grad-3-Erhöhungen der AST-Werte bei 12 % der Zyklen und der ALT-Werte bei 20 % der Zyklen.

Ein Anstieg vom Schweregrad 4 der AST- und ALT-Werte trat bei 1 % bzw. 2 % der Zyklen auf. Die meisten Transaminaseerhöhungen besserten sich innerhalb von 15 Tagen auf Grad 1 oder auf die vor der Behandlung vorliegenden Werte und weniger als 2 % der Zyklen wiesen Erholungszeiten auf, die sich über mehr als 25 Tage erstreckten. Die ALT- und AST-Wertanstiege folgten nicht einem kumulativen Muster, sondern zeigten eine Tendenz zu weniger stark ausgeprägten Erhöhungen im zeitlichen Verlauf.

Hyperbilirubinämie:
Das Bilirubin gipfelt etwa eine Woche nach Beginn und normalisiert sich innerhalb von etwa zwei Wochen nach Beginn des Anstiegs wieder.

Leberfunktionstests, die eine schwere Toxizität vorhersagen (d. h. das Hy'sche Gesetz erfüllen), und klinische Manifestationen einer schweren Leberschädigung fanden sich gelegentlich mit einer Inzidenz von weniger als 1 % für individuelle Zeichen und Symptome wie Ikterus, Hepatomegalie oder schmerzhafte Leber. Eine Mortalität bei Vorliegen einer Leberschädigung wurde in beiden Behandlungsregimen bei weniger als 1 % der Patienten festgestellt.

Sonstige Nebenwirkungen

Leberversagen: Bei Patienten mit schwerwiegenden zu Grunde liegenden Erkrankungen, die mit Trabectedin behandelt wurden, wurden sowohl in klinischen Studien als auch im Zeitraum nach dem Inverkehrbringen seltene Fälle von Leberversagen (einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang) gemeldet. Einige potentielle Risikofaktoren, die zu der in diesen Fällen beobachteten erhöhten Toxizität von Trabectedin beigetragen haben könnten, waren nicht den empfohlenen Richtlinien entsprechendes Dosismanagement, mögliche CYP3A4-Wechselwirkung durch mehrere konkurrierende CYP3A4-Substrate oder CYP3A4-Inhibitoren oder fehlende Dexamethason-Prophylaxe.

Kapillarlecksyndrom (CLS): Unter Trabectedin wurden Fälle von Kapillarlecksyndrom (CLS) berichtet (teilweise mit tödlichem Verlauf) (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die zu den Auswirkungen einer Überdosierung von Trabectedin vorliegenden Daten sind beschränkt. Die wichtigsten Toxizitäten, mit denen zu rechnen ist, sind Störungen des Gastrointestinaltrakts, eine Suppression des Knochenmarks und eine Hepatotoxizität. Es ist derzeit kein spezifisches Antidot gegen Trabectedin verfügbar. Für den Fall einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig überwacht und nach Bedarf symptomatische unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere pflanzliche Alkaloide und natürliche Mittel, ATC-Code: L01CX01

Wirkmechanismus
Trabectedin bindet an die kleinere Furche („minor groove") der Desoxyribonukleinsäure (DNA), so dass die Helix der größeren Furche („major groove") nachgibt. Diese Bindung an die DNA triggert eine Kaskade von Ereignissen, die verschiedene Transkriptionsfaktoren, DNA-Bindungsproteine und DNA-Reparatur-Reaktionswege betreffen, was in einer Störung des Zellzyklus resultiert.

Pharmakodynamische Wirkungen
Es konnte gezeigt werden, dass Trabectedin *in vitro* und *in vivo* eine antiproliferative Wirkung gegen eine Reihe humaner Tumorzelllinien und experimentelle Tumoren einschließlich Malignome wie Sarkom, Mammakarzinom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Ovarialzellkarzinom und Melanom hat.

Elektrokardiogramm-Untersuchungen (EKG)
In einer Placebo-kontrollierten QT/QTc-Studie verlängerte Trabectedin das QTc-Intervall bei Patientinnen mit fortgeschrittenen soliden Malignomen nicht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trabectedin bei Weichteilsarkomen wurde ermittelt in einer randomisierten Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Lipo- oder Leiomyosarkom, deren Erkrankung nach der Behandlung mit zumindest Anthrazyklinen und Ifosfamid einen progredienten Verlauf genommen hatte oder rezidiviert war. In dieser Studie wurde Trabectedin entweder in einer Dosis von 1,5 mg/m^2 als 24-stündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen oder in einer Dosis von 0,58 mg/m^2 wöchentlich als 3-stündige intravenöse Infusion über 3 Wochen in einem 4-wöchigen Zyklus gegeben. Die Prüfprotokoll-spezifische Analyse der finalen Zeit bis zum Eintreten einer Progression (TTP) ergab ein um 26,6 % reduziertes relatives Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung in der 24-h-q3wk-Gruppe (Hazard Ratio [HR] = 0,734, Konfidenzintervall [KI]: 0,554–0,974). Die medianen TTP-Werte betrugen 3,7 Monate (KI: 2,1–5,4 m) in der 24-h-q3wk-Gruppe und 2,3 Monate (KI: 2,0-3,5 m) in der 3-h-qwk-Gruppe (p = 0,0302). Im Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS) wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Das mediane Gesamtüberleben (OS) für das 24-h-q3wk-Dosierregime lag bei 13,9 Monaten (KI: 12,5–18,6) und 60,2 % der Patienten waren nach 1 Jahr noch am Leben (KI: 52,0–68,5 %).

Weitere Daten zur Wirksamkeit gehen auf 3 einarmige Studien der Phase II zurück, in denen ähnliche Populationen mit dem gleichen Regime behandelt wurden. Diese Studien evaluierten insgesamt 100 Patienten mit einem Lipo- und Leiomyosarkom sowie 83 Patienten mit anderen Sarkomtypen.

Die Ergebnisse eines erweiterten Zugangsprogramms für Patienten mit Weichteilsarkom (WTS) (Studie ET743-SAR-3002) zeigen, dass die mediane Überlebenszeit bei den 903 auf das Gesamtüberleben (OS) beurteilten Patienten 11,9 Monate (95%-KI: 11,2; 13,8) betrug. Die mediane Überlebenszeit nach histologischem Tumortyp betrug 16,2 Monate (95%-KI: 14,1; 19,5) bei Patienten mit Leiomyosarkom und Liposarkom sowie 8,4 Monate (95%-KI: 7,1; 10,7) bei Patienten mit anderen Sarkomtypen. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Liposarkom betrug 18,1 Monate (95%-KI: 15,0; 26,4) und von Patienten mit Leiomyosarkom 16,2 Monate (95%-KI: 11,7; 24,3).

Weitere Wirksamkeitsdaten sind verfügbar von einer randomisierten, aktiv kontrollierten Studie der Phase III von Trabectedin und Dacarbazin (Studie ET743-SAR-3007), und zwar an Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Lipo- oder Leiomyosarkom, die vorher mit mindestens einem Anthracyclin und Ifosfamid enthaltenden Regime oder mit einem Anthracyclin und ein weiteres zytotoxisches Chemotherapeutikum enthaltenden Regime behandelt wurden. Den Patienten im Trabectedin-Arm musste vor der Trabectedin-Infusion jeweils eine 20 mg-Injektion Dexamethason intravenös injiziert werden. Insgesamt wurden 384 Patienten nach dem Zufallsprinzip der Trabectedin-Gruppe (1,5 mg/m^2 einmal alle 3 Wochen [q3wk 24-h]) und 193 Patienten der Dacarbazin-Gruppe (1 g/m^2 einmal alle drei Wochen) zugeordnet. Im Median lag das Patientenalter bei 56 Jahren (Varianzbereich 17 bis 81), 30 % waren männlich, 77 % Weiße, 12 % Afroamerikaner und 4 % Asiaten. Die Patienten im Trabectedin- und Dacarbazin-Arm erhielten im Median 4 bzw. 2 Behandlungszyklen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war OS. Dabei kam es zu 381 Todesfällen (66 % aller randomisierten Patienten): 258 (67,2 %) Todesfälle in der Trabectedin-Gruppe und 123 (63,7 %) Todesfälle in der Dacarbazin-Gruppe (HR 0,927 [95%-KI: 0,748; 1,150; p = 0,4920]). Die Endanalyse zeigte keinen signifikanten Unterschied. Eine mediane Überlebensnachkontrolle erbrachte einen Median von 13,7 Monaten (95%-KI: 12,2; 16,0) für den Trabectedin-Arm und 13,1 Monate (95%-KI: 9,1; 16,2) für den Dacarbazin-Arm. Die wichtigsten sekundären Endpunkte sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:

Wirksamkeitsergebnisse der Studie ET743-SAR-3007

Endpunkte/Studienpopulation	Trabectedin	Dacarbazin	Hazard Ratio/ Odds Ratio	*p*- Wert
Primärer Endpunkt	**n=384**	**n=193**		
Gesamtüberleben, n (%)	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927 (0,748–1,150)	0,4920
Sekundäre Endpunkte	**n=345**	**n=173**		
PFS (Monate; 95%-KI)	4,2	1,5	0,55 (0,44; 0,70)	< 0,0001
ORR, n (%); Odds Ratio (95%-KI)	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72; 3,2)	0,33
DOR (Monate; 95%-KI)	6,5	4,2	0,47 (0,17; 1,32)	0,14
CBR, n (%); Odds Ratio (95%-KI)	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45; 3,7)	< 0,0002

Weitere Wirksamkeitsdaten liegen aus einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-II- Studie (JapicCTI-121850) an japanischen Patienten mit Translokation-assoziiertem Sarkom (TRS) vor, am häufigsten mit myxoidem, rundzelligem Liposarkom (n = 24), Synovialsarkom (n = 18), mesenchymalem Chondrosarkom (n = 6) und extraskelettalem Ewing-Sarkom/PNET, alveolärem Weichteilsarkom, alveolärem Rhabdomyosarkom und Klarzellsarkom (jeweils n = 5). In der Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Trabectedin vs. bestmögliche unterstützende Behandlungs-

maßnahmen (*Best Supportive Care*: BSC) als Zweitlinientherapie oder spätere Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem TRS, die auf ein Standard-Chemotherapie-Schema kein Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gezeigt haben, beurteilt. Die Patienten erhielten die für japanische Patienten empfohlene Trabectedin-Dosis von 1,2 mg/m^2 (1,2 mg/m^2 einmal alle 3 Wochen [q3wk 24-h]). Insgesamt wurden 76 japanische Patienten in die Studie aufgenommen, 73 davon in die Endanalysegruppe. Der primäre Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), das eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Trabectedin gegenüber BSC aufwies (HR = 0,07, 95%-KI: 0,03–0,16, p < 0,0001), mit einem medianen PFS in der Trabectedin-Gruppe von 5,6 Monaten (95%-KI: 4,1–7,5) und 0,9 Monaten in der BSC-Gruppe (95%-KI: 0,7–1,0). Die sekundären Endpunkte umfassten das objektive Ansprechen, das anhand der RECIST- und Choi-Kriterien analysiert wurde. Bei Anwendung der RECIST-Kriterien betrug die Gesamtansprechrate (ORR) bei den mit Trabectedin behandelten Patienten 3 (8,1 %, 95%-KI: 1,7–21,9 %) und bei den mit *Best Supportive Care* behandelten Patienten 0 (0 %, 95%-KI: 0,0–9,7 %), während die klinische Benefitrate (CBR) 24 (64,9 %, 95%-KI: 47,5–79,9 %) bzw. 0 (0 %, 95%-KI: 0,0–9,7 %) betrug. Bei Anwendung der Choi-Kriterien betrug die ORR bei den mit Trabectedin behandelten Patienten 4 (10,8 %, 95%-KI: 3,0–25,4 %) und bei den mit *Best Supportive Care* behandelten Patienten 0 (0 %, 95%-KI: 0,0–9,7 %) und die CBR betrug 7 (18,9 %, 95%-KI: 8,0–35,2 %) bzw. 0 (0 %, 95%-KI: 0,0–9,7 %).

Die Wirksamkeit der *Trabectedin-ratiopharm*/PLD-Kombination bei Ovarialkarzinomrezidiven wurde im Rahmen von ET743-OVA-301 ermittelt, einer randomisierten Phase 3-Studie bei 672 Patientinnen, die entweder Trabectedin (1,1 mg/m^2) und PLD (30 mg/m^2) alle 3 Wochen oder PLD (50 mg/m^2) alle 4 Wochen erhielten. Die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) wurde bei 645 Patientinnen mit messbarer Erkrankung durchgeführt, basierend auf der Bewertung eines unabhängigen Radiologen. Die Behandlung mit der Kombinationstherapie resultierte in einer 21%igen Risikoreduktion für die Krankheitsprogression im Vergleich zu PLD alleine (HR = 0,79, KI: 0,65–0,96, p = 0,0190). Sekundäre Analysen des progressionsfreien Überlebens (PFS) und der Ansprechrate fielen ebenfalls zugunsten der Kombinationstherapie aus. Die Ergebnisse der Hauptwirksamkeitsanalysen sind in untenstehender Tabelle zusammengefasst:

Wirksamkeitsanalysen der Studie ET743-OVA-301

	Trabectedin + PLD	**PLD**	**Hazard Ratio/ Odds Ratio**	***p*-Wert**
Progressionsfreies Überleben (PFS)				
Überprüfung durch einen unabhängigen Radiologen, *Messbare Krankheit* *	**n=328**	**n=317**		
Medianes PFS (95%-KI) (Monate)	7,3 (5,9–7,9)	5,8 (5,5–7,1)	0,79 (0,65–0,96)	0,0190 [a]
12-monatige PFS-Rate (95%-KI) (%)	25,8 (19,7–32,3)	18,5 (12,9–24,9)		
Überprüfung durch einen unabhängigen Onkologen, *alle randomisiert*	**n=336**	**n=335**		
Medianes PFS (95%-KI) (Monate)	7,4 (6,4–9,2)	5,6 (4,2–6,8)	0,72 (0,60–0,88)	0,0008 [a]
Gesamtüberleben (Endanalyse - n=522 Ereignisse)				
Alle randomisiert	**n=337**	**n=335**		
Medianes Gesamtüberleben (OS) (95%-KI) (Monate)	22,2 (19,3–25,0)	18,9 (17,1–21,5)	0,86 (0,72–1,02)	0,0835 [a]
Gesamtüberleben in der Population mit Platin-empfindlicher Erkrankung (Endanalyse n=316 Ereignisse)				
	n=218	**n=212**		
Medianes Gesamtüberleben (OS) (95%-KI) (Monate)	27,0 (24,1–31,4)	24,1 (20,9–25,9)	0,83 (0,67–1,04)	0,1056 [a]
Gesamtansprechrate (ORR)				
Überprüfung durch einen unabhängigen Radiologen, *alle randomisiert*	**n=337**	**n=335**		
Gesamtansprechrate (ORR) (95%-KI) (%)	27,6 (22,9–32,7)	18,8 (14,8–23,4)	1,65 (1,14–2,37)	0,0080 [b]

* Primäre Wirksamkeitsanalyse

[a] Log-Rang-Test

[b] Fishers Test

Nach der Überprüfung durch einen unabhängigen Onkologen zeigten Patientinnen mit einem Platin-freien Intervall (PFI) < 6 Monate (35 % im Trabectedin+PLD-Behandlungsarm und 37 % im PLD-Behandlungsarm) ein ähnliches progressionsfreies Überleben (PFS) in den beiden Behandlungsarmen, wobei beide ein medianes PFS von 3,7 Monaten zeigten (HR = 0,89, KI: 0,67–1,20). Bei den Patientinnen mit einem Platin-freien Intervall (PFI) ≥ 6 Monate (65 % im Trabectedin+PLD-Behandlungsarm und 63 % im PLD-Behandlungsarm) betrug das mediane PFS 9,7 Monate in dem Trabectedin+PLD-Behandlungsarm im Vergleich zu 7,2 Monate in dem PLD-Monotherapie-Arm (HR = 0,66, KI: 0,52–0,85).

In der Endanalyse fiel die Wirkung der Trabectedin+PLD-Kombinationstherapie auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu PLD allein ausgeprägter aus bei Patientinnen mit einem PFI ≥ 6 Monate (Population mit Platin-empfindlicher Erkrankung: 27,0 *versus* 24,1 Monate, HR = 0,83, KI: 0,67–1,04) als bei Patientinnen mit einem PFI < 6 Monate (platinresistente Population: 14,2 *versus* 12,4 Monate, HR = 0,92, KI: 0,70–1,21).

Der Nutzen für das Gesamtüberleben bei Trabectedin plus PLD war nicht auf die Wirkung nachfolgender Therapien zurückzuführen, die unter den zwei Behandlungsarmen gleichmäßig aufgeteilt wurden.

In den multivariaten Analysen, die das PFI einschlossen, fiel der Behandlungseffekt auf das Gesamtüberleben statistisch signifikant zugunsten der Trabectedin+PLD-Kombinationstherapie im Vergleich zu PLD allein aus (alle randomisierten Probanden: p = 0,0285; Population mit Platin-empfindlicher Erkrankung: p = 0,0319).

Hinsichtlich der allgemeinen Lebensqualität wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Die Trabectedin/PLD-Kombination bei Ovarialkarzinomrezidiven wurde auch in der Studie ET743-OVC-3006 beurteilt, einer Studie der Phase III, bei der Frauen mit Ovarialkarzinom nach einer erfolglosen zweiten platinhaltigen Therapie auf entweder Trabectedin (1,1 mg/m^2) und PLD (30 mg/m^2) alle 3 Wochen oder PLD (50 mg/m^2) alle 4 Wochen randomisiert wurden. Die Studienteilnehmerinnen mussten nach ihrer ersten platinhaltigen Therapie platinempfindlich sein (PFI ≥ 6 Monate) und vollständig oder teilweise auf eine Second-Line-Chemotherapie auf Platinbasis (ohne PFI-Einschränkungen) ansprechen, d. h., diese Patientinnen konnten entweder platinempfindlich (PFI ≥ 6 Monate) oder platinresistent (PFI < 6 Monate) nach ihrer zweiten platinhaltigen Therapie sein. Eine Post-hoc-Analyse ergab, dass 42 % der aufgenommenen Patientinnen nach ihrer letzten platinhaltigen Therapie platinresistent (PFI < 6 Monate) waren.

Primärer Endpunkt der Studie ET743-OVC-3006 war OS und die sekundären Endpunkte waren PFS und ORR. Es sollten ca. 670 Patientinnen in die Studie aufgenommen werden, um 514 Todesfälle zu beobachten und eine HR von 0,78 für OS nachzuweisen, mit 80 % Trennschärfe bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 über zwei geplante Analysen zum OS, einer Zwischenanalyse (60 % bzw. 308/514 Todesfällen) und einer Endanalyse (514 Todesfälle).

Auf Anfrage des Independent Data Monitoring Committee (IDMC) wurden zwei frühe außerplanmäßige Futility-Analysen durchgeführt. Nach der zweiten Futility-Analyse bei 45 % der geplanten Ereignisse (232/514 Todesfälle) empfahl das IDMC, die Studie abzubrechen, und zwar aufgrund (1) der Nutzlosigkeit der ersten Analyse zum OS und (2) des übermäßigen Risikos auf der Grundlage des Ungleichgewichts der Nebenwirkungen zu Ungunsten von Trabectedin + PLD. Bei der vorzeitigen Beendigung der Studie hatten 9 % (52/572 Behandelten) der Patientinnen die Behandlung abgebrochen, 45 % (260/576 Randomisierten) die Nachbeobachtung abgebrochen und 54 % (310/576 Randomisierten) waren von der OS-Beurteilung ausgeschieden, was eine zuverlässige Schätzung der PFS- und OS-Endpunkt ausschloss.

Es liegen keine Daten zum Vergleich der Trabectedin+PLD-Kombinationstherapie mit einem Behandlungsregime auf Platinbasis bei Patientinnen mit platinempfindlicher Erkrankung vor.

Kinder und Jugendliche

In eine SAR-2005-Phase-I-und-II-Studie wurden insgesamt 50 pädiatrische Patienten mit Rhabdomyosarkom, Ewing-Sarkom oder Non-Rhabdomyo-Weichteilsarkom (NRSTS) aufgenommen. Acht Patienten wurden mit einer Dosis von 1,3 mg/m^2 und 42 mit 1,5 mg/m^2 behandelt. Trabectedin wurde als 24-stündige intravenöse Infusion alle 21 Tage gegeben. Vierzig Patienten konnten im Hinblick auf das Ansprechen vollständig ausgewertet werden. Ein im Studienzentrum bestätigtes partielles Ansprechen (PR) wurde beobachtet: Gesamtansprechrate (ORR): 2,5 %, 95%-KI (0,1 %–13,2 %). Das PR entsprach einem Patienten mit einem alveolären Rhabdomyosarkom. Die Dauer des Ansprechens war 6,5 Monate. Bei Ewing-Sarkom und NRSTS wurde kein Ansprechen beobachtet (RR: 0 %, 95%-KI [0 %–30,9 %]). Bei drei Patienten wurden ein stabiles Krankheitsbild erreicht (einer mit Rhabdomyosarkom nach 15 Zyklen, einer mit Spindelzellsarkom nach 2 Zyklen und einer mit Ewing-Sarkom nach 4 Zyklen).

Nebenwirkungen umfassten einen reversiblen Anstieg der Leberenzyme und hämatologische Ereignisse; zudem wurden Fälle von Fieber, Infektion, Dehydratation und Thrombose/Embolie berichtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die systemische Exposition nach der intravenösen Gabe bei konstanter Infusionsgeschwindigkeit verläuft dosisproportional bei Dosen bis einschließlich 1,8 mg/m^2. Das pharmakokinetische Profil von Trabectedin entspricht einem Dispositionsmodell mit multiplen Kompartimenten.

Nach der intravenösen Gabe zeigt Trabectedin ein hohes scheinbares Distributionsvolumen, das einer extensiven Gewebe- und Plasmaproteinbindung entspricht (94 % bis 98 % von Trabectedin im Plasma sind proteingebunden). Das Distributionsvolumen von Trabectedin im Steady-State bei menschlichen Probanden übersteigt 5.000 l.

Biotransformation

Cytochrom P450 3A4 ist das wichtigste für die oxidative Metabolisierung von Trabectedin in klinisch relevanten Konzentrationen verantwortliche Cytochrom-P450-Isoenzym. Weitere P450-Enzyme können ebenfalls zur Metabolisierung beitragen. Trabectedin induziert oder hemmt keines der wichtigen Cytochrom-P450-Enzyme.

Elimination

Die renale Elimination von unverändertem Trabectedin beim Menschen ist gering (weniger als 1 %). Die terminale Halbwertszeit ist lang (Populationswert der terminalen Eliminationsphase: 180 Stunden). Nach Gabe von radioaktiv markiertem Trabectedin bei Krebspatienten beträgt die mittlere fäkale Wiederfindungsrate der Radioaktivität (SD) insgesamt 58 % (17 %) und die mittlere Wiederfindungsrate im Urin (SD) 5,8 % (1,73 %). Auf der Grundlage der Populationsschätzung für die Plasma-Clearance von Trabectedin (30,9 l/h) und dem Blut/Plasma-Quotienten (0,89) beträgt die Clearance von Trabectedin im Vollblut etwa 35 l/h. Dieser Wert beläuft sich auf etwa die Hälfte der Leberdurchblutungsrate beim Menschen. So kann die Extraktionsrate für Trabectedin als mäßig angesehen werden. Die interindividuelle Variabilität der Populationsschätzung für die Plasma-Clearance von Trabectedin betrug 49 % und die intraindividuelle Variabilität 28 %.

Eine Analyse der Populationspharmakokinetik zeigte, dass die Plasma-Clearance von Trabectedin bei einer Gabe in Kombination mit PLD um 31 % herabgesetzt wurde, wohingegen die Plasmapharmakokinetik von PLD durch die begleitende Gabe von Trabectedin nicht beeinflusst wurde.

Spezielle Populationen

Eine Analyse zur Populationspharmakokinetik deutete darauf hin, dass die Plasma-Clearance von Trabectedin nicht durch Alter (Varianzbereich 19 bis 83 Jahre), Geschlecht, Gesamtkörpergewicht (Varianzbereich: 36 bis 148 kg) oder Körperoberfläche (Varianzbereich: 0,9 bis 2,8 m^2) beeinflusst wird. Eine Analyse zur Populationspharmakokinetik zeigte, dass die bei japanischen Patienten bei einer Dosierung von 1,2 mg/m^2 beobachteten Plasma-Trabectedin-Konzentrationen gleichwertig mit den Konzentrationen waren, die bei der nicht japanischen westlichen Population unter einer Dosierung von 1,5 mg/m^2 erreicht wurden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es gibt keinen relevanten Einfluss auf die Nierenfunktion, gemessen an der Kreatinin-Clearance, auf die Pharmakokinetik von Trabectedin im Varianzbereich der Werte (≥ 30,3 ml/min), die bei den in die klinischen Studien aufgenommenen Patienten gemessen wurden. Es liegen keine Daten zu Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30,3 ml/min vor. Die geringe Wiederfindungsrate (< 9 % bei allen untersuchten Patienten) der Gesamtradioaktivität im Urin nach einer einmaligen Gabe von ^{14}C-markiertem Trabectedin deutet darauf hin, dass die Nierenfunktionseinschränkung nur geringen Einfluss auf die Elimination von Trabectedin oder dessen Metaboliten hat.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Auswirkung der Leberfunktionseinschränkung auf die Pharmakokinetik von Trabectedin wurde bei 15 Patienten mit einer Krebserkrankung mit Dosen von 0,58 bis 1,3 mg/m^2, die als 3-stündige Infusion verabreicht wurden, untersucht. Bei 6 Patienten mit einer mäßigen Leberfunktionseinschränkung (erhöhte Bilirubin-Spiegel im Serum zwischen dem 1,5- bis 3-Fachen der oberen Normgrenze [ONG] und einem Anstieg der Aminotransferasen [AST oder ALT] < 8-Fachen der ONG) im Anschluss an die Verabreichung einer Einzeldosis Trabectedin in Höhe von 0,58 mg/m^2 (n = 3) erhöhte sich im Vergleich zu 9 Patienten mit einer normalen Leberfunktion im Anschluss an die Verabreichung einer Einzeldosis Trabectedin in Höhe von 1,3 mg/m^2 die für die Trabectedin-Exposition normalisierte, geometrisch gemittelte Dosis (AUC) um 97 % (90%-KI: 20 %; 222 %) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten deuten darauf hin, dass Trabectedin, bei einer Exposition, die in Bezug auf die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)-Werte unterhalb derer liegt, die in der Klinik im eingesetzten Dosisbereich auftritt, nur in begrenztem Ausmaß Effekte auf das kardiovaskuläre, respiratorische und zentralnervöse System hat.

Die Wirkungen von Trabectedin auf die kardiovaskuläre und respiratorische Funktion wurden *in vivo* (bei anästhesierten Cynomolgus-Affen) untersucht. Es wurde ein 1-stündiger Infusionsplan gewählt, um maximale Plasmaspiegel (C_{max}-Werte) im Bereich derjenigen zu erreichen, die in der klinischen Anwendung gemessen werden. Die erreichten Plasmaspiegel von Trabectedin beliefen sich auf 10,6 ± 5,4 (C_{max}), waren also höher als die, die bei Patienten nach einer Infusion von 1.500 µg/m^2 über 24 Stunden (C_{max} von 1,8 ± 1,1 ng/ml) erreicht wurden, und ähnlich wie die, die nach der Gabe der gleichen Dosis in einer 3-stündigen Infusion (C_{max} von 10,8 ± 3,7 ng/ml) erreicht wurden.

Eine Myelosuppression und Hepatotoxizität wurde als primäre Toxizität für Trabectedin ermittelt. Die beobachteten Befunde beinhalten eine die Hämatopoese betreffende Toxizität (schwere Leukopenie, Anämie sowie Lymphoidzellen- und Knochenmarkdepletion) sowie einen Anstieg der Leberwerte, Degeneration von Leberzellen, Nekrose des Darmepithels und schwere lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Toxikologische Befunde an der Niere wurden in Toxizitätsstudien an Affen mit multiplen Behandlungszyklen ermittelt. Diese Befunde traten als Folge schwerer lokaler Reaktionen am Verabreichungsort auf und können daher nicht mit Sicherheit Trabectedin zugeschrieben werden. Es ist jedoch Vorsicht geboten bei der Interpretation dieser renalen Befunde und eine behandlungsbedingte Toxizität kann nicht ausgeschlossen werden.

Trabectedin ist sowohl *in vitro* als auch *in vivo* genotoxisch. Langzeit-Studien zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt.

Fertilitätsstudien wurden mit Trabectedin nicht durchgeführt, aber in Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe wurden in begrenztem Ausmaß histopathologische Veränderungen in den Gonaden festgestellt. Angesichts der Substanzeigenschaften (zytotoxisch und mutagen) ist mit Wahrscheinlichkeit von einer Beeinträchtigung der Reproduktionsfähigkeit auszugehen.

In einer Studie mit trächtigen Ratten, die eine einzelne intravenöse ^{14}C-Trabectedin-Dosis von 0,061 mg/kg erhielten, wurden der plazentale Übergang von Trabectedin und die fötale Exposition gegenüber Trabectedin beobachtet. Die maximale Konzentration der Radioaktivität im fötalen Gewebe war vergleichbar mit der im maternalen Plasma oder Blut.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Argininhydrochlorid
Phosphorsäure 9,3 % (zur pH-Anpassung)
Kaliumhydroxid (zur pH-Anpassung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen
3 Jahre

Nach der Rekonstitution
Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei bis zu 25 °C über 30 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung verdünnt und sofort verwendet werden. Für den Fall, dass diese nicht verdünnt und sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung des rekonstituierten Arzneimittels verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Nach der Verdünnung
Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei bis zu 25 °C über 30 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Für den Fall, dass diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung des verdünnten Arzneimittels verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Trabectedin-ratiopharm 0,25 mg
Farblose Durchstechflasche aus Glas vom Typ I mit einem Brombutylgummistopfen und versiegelt mit einer Flip-off-Schutzkappe aus Aluminium mit blaugrüner Polypropylenscheibe, die 0,25 mg Trabectedin enthält.

Die Durchstechflaschen können in einer Schutzhülle (durchsichtiger, farbloser Schutzfilm um die Durchstechflasche herum [Folienschlauch] als zusätzliche Sicherheitsmaßnahme) verpackt sein.

Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

Trabectedin-ratiopharm 1 mg
Farblose Durchstechflasche aus Glas vom Typ I mit einem Brombutylgummistopfen und versiegelt mit einer Flip-off-Schutzkappe aus Aluminium mit rosafarbener Polypropylenscheibe, die 1 mg Trabectedin enthält.

Die Durchstechflaschen können in einer Schutzhülle (durchsichtiger, farbloser Schutzfilm um die Durchstechflasche herum [Folienschlauch] als zusätzliche Sicherheitsmaßnahme) verpackt sein.

Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung der intravenösen Infusion
Trabectedin-ratiopharm muss vor der intravenösen Infusion rekonstituiert und weiter verdünnt werden. Es ist auf eine angemessene aseptische Technik zur Herstellung der Infusionslösung zu achten (siehe Abschnitt 6.3).

Bei Anwendung in einer Kombination mit PLD sollte die Infusionsleitung nach der Gabe von PLD und vor der Gabe von *Trabectedin-ratiopharm* gut mit 50 mg/ml (5%) Glucose-Infusionslösung durchgespült werden. Die Verwendung eines anderen Verdünnungsmittels als 50 mg/ml (5%) Glucose-Infusionslösung zum Spülen dieser Leitung kann eine Ausfällung von PLD hervorrufen (siehe auch Abschnitt 4.2 und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Fachinformation; SmPC] zu PLD für spezielle Hinweise zum Gebrauch).

Anleitung zur Rekonstitution

Trabectedin-ratiopharm 0,25 mg
Jede Durchstechflasche mit 0,25 mg Trabectedin als Inhalt wird mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert. Die so erhaltene Lösung hat eine Konzentration von 0,05 mg/ml und ist nur zur einmaligen Anwendung gedacht.

Zum Injizieren von 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche eine Spritze verwenden. Die Durchstechflasche muss geschüttelt werden, bis sich der Inhalt komplett gelöst hat. Die rekonstituierte Lösung ergibt eine klare, farblose Lösung, die frei von sichtbaren Partikeln ist.

Diese rekonstituierte Lösung enthält 0,05 mg/ml Trabectedin. Sie muss weiter verdünnt werden und ist nur zur einmaligen Anwendung gedacht.

Trabectedin-ratiopharm 1 mg
Jede Durchstechflasche mit 1 mg Trabectedin als Inhalt wird mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert. Die so erhaltene Lösung hat eine Konzentration von 0,05 mg/ml und ist nur zur einmaligen Anwendung gedacht.

Zum Injizieren von 20 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche eine Spritze verwenden. Die Durchstechflasche muss geschüttelt werden, bis sich der Inhalt komplett gelöst hat. Die rekonstituierte Lösung ergibt eine klare, farblose Lösung, die frei von sichtbaren Partikeln ist.

Diese rekonstituierte Lösung enthält 0,05 mg/ml Trabectedin. Sie muss weiter verdünnt werden und ist nur zur einmaligen Anwendung gedacht.

Trabectedin-ratiopharm Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Anleitung für die Verdünnung
Die rekonstituierte Lösung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 50 mg/ml (5 %) Glucose-Infusionslösung verdünnen.
Das erforderliche Volumen ist wie folgt zu berechnen:

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

BSA = Körperoberfläche

Falls die Gabe über einen zentralen Venenkatheter erfolgen soll, sollte die entsprechende Menge der rekonstituierten Lösung aus der Durchstechflasche aufgezogen werden und in einen Infusionsbeutel gegeben werden, der ≥ 50 ml Verdünnungsmittel (9 mg/ml [0,9 %] Natriumchlorid-Injektionslösung oder 50 mg/ml [5 %] Glucose-Infusionslösung) enthält, so dass die Konzentration von Trabectedin in der Infusionslösung ≤ 0,030 mg/ml beträgt.

Falls ein zentralvenöser Zugang nicht möglich ist und ein peripherer venöser Zugang verwendet werden muss, die rekonstituierte Lösung in einen Infusionsbeutel geben, der ≥ 1.000 ml Verdünnungsmittel (9 mg/ml [0,9 %] Natriumchlorid-Injektionslösung oder 50 mg/ml [5 %] Glucose-Infusionslösung) enthält.

Parenterale Lösungen sind vor der Anwendung visuell auf Partikel zu inspizieren. Die fertig zubereitete Infusionslösung sollte sofort verbraucht werden.

Anleitung für Handhabung und Beseitigung

Trabectedin-ratiopharm ist ein zytotoxisch wirkendes Arzneimittel gegen Krebs und daher ist wie auch bei anderen potentiell toxischen Substanzen bei der Handhabung Vorsicht geboten. Die Verfahrensanweisungen für die richtige Handhabung und Entsorgung von zytotoxischen Arzneimitteln müssen befolgt werden. Das Personal ist in der korrekten Technik für die Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels zu schulen und sollte Schutzkleidung einschließlich Maske, Brille und Handschuhe während dieser Abläufe tragen. Schwangere Mitarbeiterinnen müssen vom Umgang mit diesem Arzneimittel ausgeschlossen werden.

Einem versehentlichen Kontakt mit der Haut, den Augen oder Schleimhäuten muss sofort durch Waschen bzw. Ausspülen mit reichlich Wasser begegnet werden.

Es wurden keine Unverträglichkeiten zwischen *Trabectedin-ratiopharm* und Glasflaschen vom Typ I, Beuteln und Leitungen aus Polyvinylchlorid (PVC) bzw. Polyethylen (PE) sowie Behältern aus Polyisopren und implantierbaren Gefäßzugangssystemen aus Titan beobachtet.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Arzneimittel zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Trabectedin-ratiopharm 0,25 mg
7002254.00.00

Trabectedin-ratiopharm 1 mg
7002255.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. September 2022
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. August 2026

Trabectedin-ratiopharm Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig