

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trabectedin Accord 0,25 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Trabectedin Accord 1 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### Trabectedin Accord 0,25 mg

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 0,25 mg τραβεκτεδίνης.

Ένα ml ανασυσταμένου διαλύματος περιέχει 0,05 mg τραβεκτεδίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 2 mg καλίου και 0,1 g σακχαρόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### Trabectedin Accord 1 mg

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 1 mg τραβεκτεδίνης.

Ένα ml ανασυσταμένου διαλύματος περιέχει 0,05 mg τραβεκτεδίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 8 mg καλίου και 0,4 g σακχαρόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).

Λευκή έως υπόλευκη κόνις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Trabectedin Accord ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με προχωρημένο σάρκωμα των μαλακών μορίων, μετά από αποτυχία ανθρακυκλινών και ιφοσφαμίδης, ή οι οποίοι είναι ακατάλληλοι να λάβουν αυτούς τους παράγοντες. Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας βασίζονται κυρίως σε ασθενείς με λιποσάρκωμα και λειομυοσάρκωμα.

Το Trabectedin Accord σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη (PLD) ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με υποτροπιάζοντα, ευαίσθητο στην πλατίνα, καρκίνο των ωοθηκών.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Trabectedin Accord πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη χρήση χημειοθεραπείας. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από εξειδικευμένους ογκολόγους ή άλλους επαγγελματίες υγείας ειδικευμένους στη χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων.

### Δοσολογία

Για τη θεραπεία του σαρκώματος των μαλακών μορίων, η συνιστώμενη δόση είναι 1,5 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος, η οποία χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 24 ωρών με διάστημα τριών εβδομάδων μεταξύ των κύκλων.

Για τη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών η τραβεκτεδίνη χορηγείται κάθε τρεις εβδομάδες ως 3ωρη έγχυση σε δόση 1,1 mg/m<sup>2</sup>, αμέσως μετά από την PLD 30 mg/m<sup>2</sup>. Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αντιδράσεων από την έγχυση της PLD, η αρχική δόση χορηγείται με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 1 mg/λεπτό. Εάν δεν παρατηρείται αντίδραση κατά την έγχυση, οι επόμενες εγχύσεις PLD μπορούν να χορηγούνται σε διάστημα 1 ώρας (βλ. επίσης Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος [SmPC] της PLD για ειδικές οδηγίες χορήγησης).

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να λάβουν κορτικοστεροειδή, π.χ., 20 mg δεξαμεθαζόνης ενδοφλεβίως 30 λεπτά πριν από την PLD (σε θεραπεία συνδυασμού) ή τραβεκτεδίνη (σε μονοθεραπεία) όχι μόνο ως αντιεμετική προφύλαξη, αλλά επίσης επειδή φαίνεται ότι παρέχει ηπατοπροστατευτικά αποτελέσματα. Μπορεί να χορηγηθούν πρόσθετα αντιεμετικά, όπως απαιτείται.

Απαιτούνται τα ακόλουθα κριτήρια ώστε να επιτραπεί η θεραπεία με Trabectedin Accord:

- Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)  $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Αριθμός αιμοπεταλίων  $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Χολερυθρίνη  $\leq$  ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)
- Αλκαλική φωσφατάση  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$  (εξετάστε ηπατικά ισοένζυμα 5-νουκλεοτιδάση ή γ- γλουταμυλοτρανσπεπτιδάση (GGT), εάν η αύξηση θα μπορούσε να είναι οστικής προέλευσης)
- Λευκωματίνη  $\geq 25 \text{ g/l}$
- Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) και Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30 \text{ ml/λεπτό}$  (μονοθεραπεία), κρεατινίνη ορού  $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$  ( $\leq 132,6 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ) ή κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 60 \text{ ml/λεπτό}$  (θεραπεία συνδυασμού)
- Κρεατινοφωσφοκινάση (CPK)  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Αιμοσφαιρίνη  $\geq 9 \text{ g/dl}$

Πρέπει να πληρούνται τα ίδια κριτήρια, όπως παραπάνω, για επανάληψη της θεραπείας. Ειδάλλως, η θεραπεία πρέπει να καθυστερεί έως 3 εβδομάδες έως ότου να πληρούνται τα κριτήρια.

Θα πρέπει να διεξάγεται πρόσθετη παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση, αμινοτρανσφεράσες και CPK εβδομαδιαίως κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο κύκλων θεραπείας, και τουλάχιστον μία φορά μεταξύ των θεραπειών σε επόμενους κύκλους.

Θα πρέπει να χορηγείται η ίδια δόση για όλους τους κύκλους υπό την προϋπόθεση ότι δεν παρατηρούνται τοξικότητες βαθμού 3-4 και ότι ο ασθενής πληροί τα κριτήρια επανάληψης της θεραπείας.

### *Ρυθμίσεις της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας*

Πριν την επανάληψη της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να πληρούν τα κριτήρια αναφοράς που καθορίζονται παραπάνω. Εάν λαμβάνει χώρα οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμβάματα οποιαδήποτε

στιγμή μεταξύ των κύκλων, η δόση πρέπει να μειώνεται ένα επίπεδο, σύμφωνα με τον πίνακα 1 παρακάτω, για τους επόμενους κύκλους:

- Ουδετεροπενία  $< 500/\text{mm}^3$  που διαρκεί για περισσότερες από 5 ημέρες ή συνοδεύεται με πυρετό ή λοίμωξη
- Θρομβοπενία  $< 25.000/\text{mm}^3$
- Αύξηση της χολερυθρίνης  $> \text{ULN}$  ή/και αλκαλική φωσφατάση  $> 2,5 \times \text{ULN}$
- Αύξηση στις αμινοτρανσφεράσες (AST ή ALT)  $> 2,5 \times \text{ULN}$  (μονοθεραπεία) ή  $> 5 \times \text{ULN}$  (θεραπεία συνδυασμού), η οποία δεν αποκαθίσταται έως την ημέρα 21
- Οποιοσδήποτε άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού 3 ή 4 (όπως ναυτία, έμετος, κόπωση)

Αφού μειωθεί η δόση εξαιτίας τοξικότητας, δεν προτείνεται αύξηση της δόσης στους επόμενους κύκλους. Εάν επανεμφανιστεί οποιαδήποτε από αυτές τις τοξικότητες σε επόμενους κύκλους σε ασθενή ο οποίος παρουσιάζει κλινικό όφελος, η δόση μπορεί να μειωθεί περαιτέρω (βλ. παρακάτω). Παράγοντες διέγερσης αποικιών μπορούν να χορηγούνται για αιματολογική τοξικότητα σύμφωνα με την τοπική συνήθη πρακτική.

**Πίνακας 1 Πίνακας τροποποίησης δόσεων για το Trabectedin Accord (ως μονός παράγοντας για σάρκωμα μαλακών μορίων (STS) ή σε συνδυασμό για καρκίνο των ωοθηκών) και PLD**

|                 | Σάρκωμα μαλακών μορίων | Καρκίνος ωοθηκών       |                      |
|-----------------|------------------------|------------------------|----------------------|
|                 | Trabectedin Accord     | Trabectedin Accord     | PLD                  |
| Εναρκτήρια δόση | 1,5 mg/m <sup>2</sup>  | 1,1 mg/m <sup>2</sup>  | 30 mg/m <sup>2</sup> |
| Πρώτη μείωση    | 1,2 mg/m <sup>2</sup>  | 0,9 mg/m <sup>2</sup>  | 25 mg/m <sup>2</sup> |
| Δεύτερη μείωση  | 1 mg/m <sup>2</sup>    | 0,75 mg/m <sup>2</sup> | 20 mg/m <sup>2</sup> |

Βλέπε την SmPC της PLD για λεπτομερέστερες πληροφορίες για τις ρυθμίσεις δόσεων PLD.

Στην περίπτωση όπου είναι απαραίτητες περαιτέρω μειώσεις της δόσης, θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας.

#### *Διάρκεια της θεραπείας*

Σε κλινικές δοκιμές, δεν υπήρχαν προκαθορισμένα όρια στον αριθμό των κύκλων που χορηγούνταν. Η θεραπεία συνεχίζονταν όσο διαρκούσε το κλινικό όφελος. Η τραβεκτεδίνη χορηγήθηκε για 6 ή περισσότερους κύκλους σε 29,5% και 52% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με μονοθεραπεία και δόση συνδυασμού και το πρόγραμμα, αντίστοιχα. Τα σχήματα μονοθεραπείας και συνδυασμού χρησιμοποιήθηκαν για έως 38 και 21 κύκλους, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν σωρευτικές τοξικότητες σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με πολλαπλούς κύκλους.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το Trabectedin Accord δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών με παιδιατρικά σαρκώματα για λόγους αμφίβολης αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 5.1 για αποτελέσματα μελέτης παιδιατρικού σαρκώματος).

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένα άτομα. Συνολικά το 20% από τους 1.164 ασθενείς στις ολοκληρωμένες αναλύσεις ασφαλείας κλινικών δοκιμών μονοθεραπείας ήταν άνω των 65 ετών. Από τους 333 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών που έλαβαν τραβεκτεδίνη σε συνδυασμό με PLD, 24% ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και 6% ήταν άνω των 75 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν σχετικές διαφορές στο προφίλ ασφαλείας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Φαίνεται ότι η κάθαρση πλάσματος και ο όγκος κατανομής της τραβεκτεδίνης δεν επηρεάζεται από την ηλικία. Ως εκ τούτου, δεν συνιστώνται ρυθμίσεις των δόσεων με βάση αποκλειστικά τα ηλικιακά κριτήρια.

### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή και μπορεί να απαιτούνται ρυθμίσεις της δόσης σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας καθώς αυξάνεται η συστηματική έκθεση στην τραβεκτεδίνη και μπορεί να αυξάνεται ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας. Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης αναφοράς στον ορό δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με Trabectedin Accord. Οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trabectedin Accord καθώς μπορεί να ενδείκνυνται ρυθμίσεις της δόσης (βλ. Πίνακα 1 και παράγραφο 4.4).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες οι οποίες να περιλαμβάνουν ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό για τη μονοθεραπεία, και < 60 ml/λεπτό για το σχήμα συνδυασμού) και ως εκ τούτου το Trabectedin Accord δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4). Δεδομένων των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών της τραβεκτεδίνης (βλ. παράγραφο 5.2), δεν υπάρχει εγγύηση για ρυθμίσεις δόσεων σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

### Τρόπος χορήγησης

Συνιστάται ένθερμα η ενδοφλέβια χορήγηση μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής (βλ. παραγράφους 4.4 και 6.6).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στην τραβεκτεδίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Υφιστάμενη σοβαρή ή μη ελεγχόμενη λοίμωξη
- Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6)
- Συνδυασμός με εμβόλιο κίτρινου πυρετού (βλ. παράγραφο 4.4)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Οι ασθενείς θα πρέπει να πληρούν ειδικά κριτήρια ως προς τις παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας για να αρχίσουν θεραπεία με Trabectedin Accord. Καθώς η συστηματική έκθεση στην τραβεκτεδίνη κατά μέσο όρο διπλασιάζεται (βλ. παράγραφο 5.2) λόγω έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας και επομένως μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος τοξικοτήτων, οι ασθενείς με κλινικά σχετικές ηπατικές νόσους, όπως ενεργή χρόνια ηπατίτιδα, πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να ρυθμίζεται η δόση, εφόσον απαιτείται. Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης στον ορό δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με τραβεκτεδίνη (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση κρεατινίνης πρέπει να παρακολουθείται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα σχήματα μονοθεραπείας και συνδυασμού με Trabectedin Accord δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό και < 60 ml/λεπτό αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ουδετεροπενία και θρομβοπενία

Έχουν αναφερθεί πολύ συχνά βαθμού 3 ή 4 ουδετεροπενία και θρομβοπενία που σχετίζονται με τη θεραπεία με τραβεκτεδίνη. Θα πρέπει να διεξάγεται πλήρες αιμοδιάγραμμα συμπεριλαμβανομένου

διαφορικού και μέτρηση αριθμού αιμοπεταλίων πριν την έναρξη, εβδομαδιαίως για τους πρώτους δύο κύκλους και στη συνέχεια μία φορά μεταξύ των κύκλων (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν πυρετό θα πρέπει να αναζητήσουν έγκαιρα ιατρική φροντίδα. Εάν παρατηρηθεί αυτό, θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσα υποστηρικτική θεραπεία.

Το Trabectedin Accord δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με αριθμό ουδετεροφύλων αναφοράς μικρότερο από 1.500 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από 100.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>. Εάν παρατηρηθεί σοβαρή ουδετεροπενία (ANC < 500 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) που διαρκεί περισσότερες από 5 ημέρες ή συνοδεύεται με την εμφάνιση πυρετού ή λοίμωξης, συστήνεται η μείωση των δόσεων (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ναυτία και έμετος

Πρέπει να χορηγείται αντιεμετική προφύλαξη με κορτικοστεροειδή όπως δεξαμεθαζόνη σε όλους τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ραβδομύλωση και σοβαρές αυξήσεις της CPK (> 5 x ULN)

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται τραβεκτεδίνη σε ασθενείς με CPK > 2,5 x ULN (βλ. παράγραφο 4.2). Έχει αναφερθεί όχι συχνά ραβδομύλωση, συνήθως σε συνδυασμό με μυελοτοξικότητα, σοβαρές μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ή/και νεφρική ή πολυοργανική ανεπάρκεια. Επομένως, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά η CPK όποτε ένας ασθενής μπορεί να παρουσιάζει οποιαδήποτε από αυτές τις τοξικότητες ή μυϊκή αδυναμία ή μυϊκό πόνο. Εάν λάβει χώρα ραβδομύλωση, θα πρέπει να εφαρμοστούν έγκαιρα υποστηρικτικά μέτρα όπως παρεντερική ενυδάτωση, αλκαλοποίηση των ούρων και αιμοδιύλιση, όπως ενδείκνυται. Η θεραπεία με Trabectedin Accord θα πρέπει να διακοπεί μέχρι την πλήρη ανάρρωση του ασθενή.

Θα πρέπει να ληφθούν προφυλάξεις εάν χορηγούνται ταυτόχρονα με τραβεκτεδίνη φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με ραβδομύλωση (π.χ., στατίνες), επειδή μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος ραβδομύλωσης.

#### Μη φυσιολογικές Δοκιμασίες Ηπατικής Λειτουργίας (LFT)

Έχουν αναφερθεί στους περισσότερους ασθενείς αναστρέψιμες οξείες αυξήσεις της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) και της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT). Το Trabectedin Accord δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αυξημένη χολερυθρίνη. Οι ασθενείς με αυξήσεις της AST, ALT και αλκαλικής φωσφατάσης μεταξύ των κύκλων μπορεί να απαιτούν ρυθμίσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Αντιδράσεις στη θέση ένεσης

Συνιστάται εντόνως η χρήση κεντρικής φλεβικής πρόσβασης (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν δυνητικώς σοβαρή αντίδραση στη θέση ένεσης όταν η τραβεκτεδίνη χορηγείται μέσω περιφερικής φλεβικής γραμμής.

Η εξαγγείωση της τραβεκτεδίνης μπορεί να προκαλέσει νέκρωση των ιστών, η οποία απαιτεί χειρουργικό καθαρισμό. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την εξαγγείωση της τραβεκτεδίνης. Η εξαγγείωση πρέπει να αντιμετωπίζεται με την συνήθη τοπική πρακτική.

#### Αλλεργικές αντιδράσεις

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας, με πολύ σπάνια εμφάνιση θανατηφόρας έκβασης, σε σχέση με χορήγηση τραβεκτεδίνης είτε ως μονοθεραπείας είτε σε συνδυασμό με PLD (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

## Καρδιακή δυσλειτουργία

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες ή δυσλειτουργία του μυοκαρδίου.

Θα πρέπει να διεξάγεται λεπτομερής καρδιακή αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένου του προσδιορισμού του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) με ηχοκαρδιογράφημα ή ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία (MUGA), πριν από την έναρξη χορήγησης της τραβεκτεδίνης και σε διαστήματα 2 έως 3 μηνών μετά τη διακοπή χορήγησης της τραβεκτεδίνης.

Ασθενείς με LVEF μικρότερο από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού (LVEF <LLN), προηγούμενη αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης > 300 mg/m<sup>2</sup>, ηλικίας > 65 ετών ή ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (ειδικά όσοι λαμβάνουν καρδιακή φαρμακευτική αγωγή) ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιακής δυσλειτουργίας κατά τη θεραπεία με τραβεκτεδίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη.

Για τους ασθενείς με καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 που είναι ενδεικτικές καρδιομυοπάθειας ή για ασθενείς με LVEF που μειώνεται κάτω από το LLN (που αξιολογείται είτε ως απόλυτη μείωση του LVEF τάξεως  $\geq 15\%$  είτε ως < LLN με απόλυτη μείωση τάξεως  $\geq 5\%$ ), η χορήγηση τραβεκτεδίνης θα πρέπει να διακοπεί.

## Σύνδρομο αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων (CLS)

Περιπτώσεις Συνδρόμου αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων (CLS) έχουν αναφερθεί με την τραβεκτεδίνη (συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων με θανατηφόρα έκβαση). Αν αναπτυχθούν συμπτώματα πιθανού CLS, όπως ανεξήγητο οίδημα με ή χωρίς υπόταση, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να επανααξιολογήσει το επίπεδο λευκωματίνης ορού. Η ταχεία μείωση του επιπέδου λευκωματίνης ορού ενδέχεται να είναι ενδεικτική του CLS. Αν η διάγνωση CLS επιβεβαιωθεί αφού αποκλειστούν άλλα αίτια, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να διακόψει τη χορήγηση τραβεκτεδίνης και να ξεκινήσει θεραπεία για την αντιμετώπιση του CLS σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

## Άλλες

Η συγχορήγηση Trabectedin Accord με ισχυρούς αναστολείς του ενζύμου CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν αυτό δεν είναι δυνατό, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση της τοξικότητας και θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης τραβεκτεδίνης.

Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις εάν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με ηπατοτοξικότητα μαζί με τραβεκτεδίνη, επειδή ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας μπορεί να αυξηθεί.

Η ταυτόχρονη χρήση τραβεκτεδίνης με φαινυτοΐνη μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της φαινυτοΐνης, οδηγώντας σε παρόξυνση των σπασμών. Δεν συνιστάται ο συνδυασμός τραβεκτεδίνης με φαινυτοΐνη ή εμβόλια εξασθενημένων ζώντων ιών και αντενδείκνυται ρητά με το εμβόλιο για τον κίτρινο πυρετό (βλ. παράγραφο 4.3).

Η ταυτόχρονη χρήση τραβεκτεδίνης με αλκοόλ πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 3 μήνες μετά, και να πληροφορήσουν άμεσα τον θεράποντα ιατρό εάν σημειωθεί κύηση (βλ. παράγραφο 5.3). Οι άνδρες σε γόνιμη ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 5 μήνες μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.6).

Το φάρμακο αυτό περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο κάλιο».

Βλ. επίσης Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της PLD για περισσότερες λεπτομερείς πληροφορίες για προειδοποιήσεις και προφυλάξεις.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Επιδράσεις άλλων ουσιών στην τραβεκτεδίνη

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Επειδή η τραβεκτεδίνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4, οι συγκεντρώσεις τραβεκτεδίνης στο πλάσμα είναι πιθανόν να είναι αυξημένες σε ασθενείς στους οποίους συγχωρηγούνται φάρμακα που μπορούν να αναστείλουν τη δραστηριότητα αυτού του ισοενζύμου. Παρομοίως, η συγχωρήγηση τραβεκτεδίνης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να αυξήσει τη μεταβολική κάθαρση της τραβεκτεδίνης. Δύο *in vivo* μελέτες φάσης 1 αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων επιβεβαίωσαν τις τάσεις προς αυξημένη και μειωμένη έκθεση στην τραβεκτεδίνη όταν αυτή χορηγείται με κετοконаζόλη και ριφαμπικίνη, αντίστοιχα.

Όταν η κετοконаζόλη συγχωρηγήθηκε με τραβεκτεδίνη, η έκθεση πλάσματος στην τραβεκτεδίνη αυξήθηκε κατά 21% περίπου για την τιμή  $C_{max}$  και 66% για την τιμή AUC, αλλά δεν προσδιορίστηκαν νέες ανησυχίες για την ασφάλεια. Απαιτείται στενή παρακολούθηση των τοξικοτήτων σε ασθενείς που λαμβάνουν τραβεκτεδίνη σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. από του στόματος κετοконаζόλη, φλουконаζόλη, ριτοναβίρη, κλαριθρομυκίνη ή απρεπιτάντη) και αυτοί οι συνδυασμοί θα πρέπει να αποφεύγονται εάν είναι δυνατόν. Εάν απαιτούνται τέτοιοι συνδυασμοί, θα πρέπει να γίνονται οι κατάλληλες προσαρμογές της δόσης στην περίπτωση τοξικοτήτων (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Όταν η ριφαμπικίνη συγχωρηγήθηκε με τραβεκτεδίνη, αυτό είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη έκθεση του πλάσματος στην τραβεκτεδίνη κατά περίπου 22% για την τιμή  $C_{max}$  και 31% για την τιμή AUC. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση τραβεκτεδίνης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, Saint John's Wort) θα πρέπει να αποφεύγεται εάν είναι δυνατόν (βλ. παράγραφο 4.4).

Η κατανάλωση αλκοόλ πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραβεκτεδίνη λόγω ηπατοτοξικότητας του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα προκλινικά δεδομένα έδειξαν ότι η τραβεκτεδίνη είναι υπόστρωμα στο P-gr. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του P-gr, π.χ., κυκλοσπορίνη και βεραπαμίλη, μπορεί να μεταβάλει την κατανομή και/ή την απομάκρυνση της τραβεκτεδίνης. Η σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης, για παράδειγμα η τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), δεν έχει τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε τέτοιες περιπτώσεις.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την κύηση. Ωστόσο, με βάση τον γνωστό μηχανισμό δράσης της, η τραβεκτεδίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές γεννητικές ανωμαλίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Η τραβεκτεδίνη διήλθε από τον πλακούντα όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους σε κατάσταση κύησης. Η τραβεκτεδίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εάν συμβεί κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο (βλ. παράγραφο 5.3) και να παρακολουθείται προσεκτικά. Εάν χρησιμοποιείται τραβεκτεδίνη στο τέλος της κύησης, οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά στα νεογνήνητα.

### *Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία*

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 3 μήνες μετά, και να πληροφορήσουν άμεσα τον θεράποντα ιατρό εάν σημειωθεί κύηση (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν σημειωθεί κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα γενετικής καθοδήγησης.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τραβεκτεδίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η απέκκριση τραβεκτεδίνης στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 3 μήνες μετά (βλ. παράγραφο 4.3).

### Γονιμότητα

Οι άνδρες σε γόνιμη ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 5 μήνες μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Η τραβεκτεδίνη μπορεί να έχει γονοτοξικές επιδράσεις. Θα πρέπει να αναζητηθούν συμβουλές για τη διατήρηση των ωαρίων ή του σπέρματος προ της θεραπείας, λόγω της πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας εξαιτίας της θεραπείας με Trabectedin Accord.

Συνιστάται επίσης γενετική καθοδήγηση για ασθενείς που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδιά μετά τη θεραπεία.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί κόπωση και/ή εξασθένιση σε ασθενείς που λάμβαναν τραβεκτεδίνη. Οι ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι περισσότεροι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε τραβεκτεδίνη αναμένεται να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού (91% σε μονοθεραπεία και 99,4% σε θεραπεία συνδυασμού) και λιγότερο από ένα τρίτο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες βαρύτητας βαθμού 3 ή 4 (10% σε μονοθεραπεία και 25% σε θεραπεία συνδυασμού). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις οποιουδήποτε βαθμού βαρύτητας ήταν ουδετεροπενία, ναυτία, έμετος, αυξήσεις σε AST/ALT, αναιμία, κόπωση, θρομβοπενία, ανορεξία και διάρροια.

Θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν στο 1,9% και 0,6% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν σχήματα μονοθεραπείας και συνδυασμού, αντίστοιχα. Ήταν συχνά αποτέλεσμα ενός συνδυασμού συμβαμάτων όπως πανκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, ορισμένα από αυτά με σηψαιμία, ηπατική προσβολή, νεφρική ή πολυοργανική ανεπάρκεια και ραβδομυόλυση.

### Περίληψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε πίνακα

Το παρακάτω προφίλ ασφάλειας της τραβεκτεδίνης βασίζεται σε ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές, σε μελέτες ασφάλειας μετά την έγκριση και σε αυθόρμητες αναφορές.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με σάρκωμα μαλακών μορίων και καρκίνο των ωοθηκών οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με το

συνιστώμενο σχήμα τραβεκτεδίνης σε κάθε ένδειξη. Έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο ανεπιθύμητες ενέργειες όσο και εργαστηριακές τιμές για παροχή συχνοτήτων.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ταξινομούνται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ) και σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ).

| Κατηγορία/<br>οργανικό σύστημα                                              | Πολύ συχνές                                                                                                                                                         | Συχνές                                                               | Όχι συχνές                                                           | Σπάνιες               |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Λοιμώξεις και<br>παρασιτώσεις                                               | Ουδετεροπενική<br>λοίμωξη                                                                                                                                           | Σηψαιμία                                                             | Σηπτική<br>καταπληξία                                                |                       |
| Διαταραχές του<br>αίματος και του<br>λεμφικού<br>συστήματος                 | Ουδετεροπενία<br>Θρομβοπενία<br>Αναιμία<br>Λευκοπενία                                                                                                               | Εμύρετη<br>ουδετεροπενία                                             |                                                                      |                       |
| Διαταραχές<br>ανοσοποιητικού<br>συστήματος                                  |                                                                                                                                                                     | Υπερευαισθησία                                                       |                                                                      |                       |
| Μεταβολικές και<br>διατροφικές<br>διαταραχές                                | Μειωμένη όρεξη                                                                                                                                                      | Αφυδάτωση<br>Υποκαλιαιμία                                            |                                                                      |                       |
| Ψυχιατρικές<br>διαταραχές                                                   |                                                                                                                                                                     | Αϋπνία                                                               |                                                                      |                       |
| Διαταραχές του<br>νευρικού<br>συστήματος                                    | Κεφαλαλγία                                                                                                                                                          | Ζάλη<br>Δυσγευσία<br>Περιφερική αισθητική<br>νευροπάθεια<br>Συγκοπή* |                                                                      |                       |
| Καρδιακές<br>διαταραχές                                                     |                                                                                                                                                                     | Αίσθημα παλμών*<br>Δυσλειτουργία<br>αριστερής κοιλίας*               |                                                                      |                       |
| Αγγειακές<br>διαταραχές                                                     |                                                                                                                                                                     | Υπόταση<br>Έξαψη                                                     | Σύνδρομο<br>αυξημένης<br>διαπερατότητας<br>των τριχοειδών<br>αγγείων |                       |
| Αναπνευστικές,<br>θωρακικές<br>διαταραχές και<br>διαταραχές<br>μεσοθωρακίου | Δύσπνοια<br>Βήχας                                                                                                                                                   | Πνευμονική εμβολή*                                                   | Πνευμονικό<br>οίδημα                                                 |                       |
| Γαστρεντερικές<br>διαταραχές                                                | Κοιλιακό άλγος<br>Ναυτία<br>Έμετος<br>Δυσκοιλιότητα<br>Διάρροια<br>Στοματίτιδα                                                                                      | Δυσπεψία                                                             |                                                                      |                       |
| Ηπατοχολικές<br>διαταραχές                                                  | Αυξημένη<br>αμινοτρανσφεράση<br>της αλανίνης<br>Αυξημένη ασπαρτική<br>αμινοτρανσφεράση<br>Αυξημένη αλκαλική<br>φωσφατάση αίματος<br>Αυξημένη<br>χολερυθρίνη αίματος | Αυξημένη γ-<br>γλουταμυλτρανσφεράση                                  |                                                                      | Ηπατική<br>ανεπάρκεια |

| Κατηγορία/<br>οργανικό σύστημα                                               | Πολύ συχνές                                                       | Συχνές                                             | Όχι συχνές                                 | Σπάνιες |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------|
| Διαταραχές του<br>δέρματος και του<br>υποδόριου ιστού                        | Σύνδρομο παλαμο-<br>πελματίας<br>ερυθροδυσαισθησίας*              | Εξάνθημα<br>Αλωπεκία<br>Υπέρχρωση του<br>δέρματος* |                                            |         |
| Διαταραχές του<br>μυοσκελετικού<br>συστήματος και<br>του συνδετικού<br>ιστού | Πόνος σε ράχη<br>Αυξημένη<br>κρεατινοφωσφοκινάση<br>αίματος       | Αρθραλγία<br>Μυαλγία                               | Ραβδομύλωση                                |         |
| Γενικές διαταραχές<br>και καταστάσεις<br>στη θέση<br>χορήγησης               | Κόπωση<br>Πυρεξία<br>Οίδημα<br>Φλεγμονή<br>βλεννογόνου*           | Αντίδραση στη θέση<br>ένεσης                       | Εξαγγείωση<br>Νέκρωση<br>μαλακών<br>μορίων |         |
| Διερευνήσεις                                                                 | Αυξημένη κρεατινίνη<br>αίματος<br>Μειωμένη<br>λευκωματίνη αίματος | Μειωμένο σωματικό<br>βάρος                         |                                            |         |

\* Ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου μόνο σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων από την ET743-OVA-301, μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 σε 672 ασθενείς που έλαβαν είτε τραβεκτεδίνη (1,1 mg/m<sup>2</sup>) και PLD (30 mg /m<sup>2</sup>) κάθε 3 εβδομάδες ή PLD (50 mg /m<sup>2</sup>) κάθε 4 εβδομάδες. Επιπλέον, από τη μελέτη ET743-OVC-3006 στην οποία συμμετείχαν 576 ασθενείς που έλαβαν είτε PLD (30 mg/m<sup>2</sup>) ακολουθούμενο από τραβεκτεδίνη (1,1 mg/m<sup>2</sup>) κάθε 3 εβδομάδες ή μόνο PLD (50 mg/m<sup>2</sup>) κάθε 4 εβδομάδες.

Στην ομάδα της ET743-OVA-301 τραβεκτεδίνη + PLD, οι μη λευκοί (κυρίως Ασιάτες) ασθενείς είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε σχέση με τους λευκούς ασθενείς σε ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 (96% έναντι 87%), και σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (44% έναντι 23% όλων των βαθμών). Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν κυρίως σε σχέση με την ουδετεροπενία (93% έναντι 66%), αναιμία (37% έναντι 14%) και θρομβοκυτταροπενία (41% έναντι 19%). Ωστόσο, οι συχνότερες εμφάνισης κλινικών επιπλοκών που σχετίζονται με αιματολογική τοξικότητα όπως σοβαρές λοιμώξεις ή αιμορραγία, ή εκείνες που οδηγούν στον θάνατο ή στον τερματισμό της θεραπείας, ήταν παρόμοιες και στους δύο υποπληθυσμούς.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

##### Συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις

##### Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

##### Ουδετεροπενία:

Η ουδετεροπενία είναι η πιο συχνή αιματολογική τοξικότητα. Ακολούθησε προβλέψιμη μορφή ταχείας εμφάνισης και αναστρεψιμότητας, και σπάνια συνδυάστηκε με πυρετό ή λοίμωξη. Οι κατώτερες τιμές ουδετεροφίλων παρουσιάστηκαν σε διάμεσο 15 ημερών και αποκαταστάθηκαν εντός μίας εβδομάδας. Η ανάλυση ανά κύκλο που διεξήχθη σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε σχήμα μονοθεραπείας κατέδειξε ουδετεροπενία βαθμού 3 και 4 περίπου σε 19% και 8% των κύκλων αντίστοιχα. Σε αυτόν τον πληθυσμό εμπύρετη ουδετεροπενία παρουσιάστηκε στο 2% των ασθενών και σε < 1% των κύκλων.

##### Θρομβοπενία:

Συμβάματα αιμορραγίας που σχετίζονταν με θρομβοπενία εμφανίστηκαν σε < 1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε σχήμα μονοθεραπείας. Η ανάλυση ανά κύκλο που διεξήχθη σε αυτούς τους ασθενείς κατέδειξε ότι παρουσιάστηκε θρομβοπενία βαθμού 3 και 4 περίπου σε 3% και < 1% των κύκλων αντίστοιχα.

#### Αναιμία:

Αναιμία παρουσιάστηκε σε 93% και 94% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε σχήμα μονοθεραπείας και συνδυασμού, αντίστοιχα. Τα ποσοστά των ασθενών με αναιμία κατά την αναφορά ήταν 46% και 35%, αντίστοιχα. Η ανάλυση ανά κύκλο που διεξήχθη στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε σχήμα μονοθεραπείας κατέδειξε ότι παρουσιάστηκε αναιμία βαθμού 3 και 4 περίπου σε 3% και 1% των κύκλων αντίστοιχα.

#### Ηπατοχολικές διαταραχές

##### Αυξήσεις των AST/ALT:

Ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη των μέγιστων τιμών ήταν 5 ημέρες τόσο για την AST όσο και για την ALT. Οι περισσότερες τιμές μειώθηκαν σε βαθμό 1 ή υποχώρησαν έως την ημέρα 14-15 (βλ. παράγραφο 4.4). Η ανάλυση ανά κύκλο που διεξήχθη σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε σχήμα μονοθεραπείας κατέδειξε αυξήσεις βαθμού 3 των AST και ALT σε 12% και 20% των κύκλων αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις βαθμού 4 των AST και ALT σε 1% και 2% των κύκλων αντίστοιχα. Οι περισσότερες αυξήσεις τρανσαμινασών βελτιώθηκαν σε βαθμό 1 ή στα επίπεδα προ της επανάληψης της θεραπείας εντός 15 ημερών, και λιγότερο από 2% των κύκλων είχαν χρόνους επανόρθωσης μεγαλύτερους των 25 ημερών. Οι αυξήσεις των ALT και AST δεν ακολούθησαν αθροιστική μορφή αλλά επέδειξαν τάση λιγότερο σοβαρών αυξήσεων κατά τη διάρκεια του χρόνου.

##### Υπερχοληρυθριναιμία:

Η χολερυθρίνη έφτασε στη μέγιστη τιμή μία εβδομάδα μετά την εκδήλωση και υποχώρησε περίπου δύο εβδομάδες μετά την εκδήλωση.

Οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας διέγνωσαν σοβαρή τοξικότητα (ικανοποιεί τον νόμο του Hy) και οι κλινικές εκδηλώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης ήταν όχι συχνές με μικρότερη από 1% συχνότητα εμφάνισης μεμονωμένων ενδείξεων και συμπτωμάτων περιλαμβανομένων ίκτερου, ηπατομεγαλίας ή ηπατικού άλγους. Παρουσιάστηκε θνησιμότητα σε παρουσία ηπατικής βλάβης σε λιγότερο από 1% των ασθενών και στα δύο σχήματα.

#### Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Ηπατική ανεπάρκεια: Σπάνιες περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων με θανατηφόρα έκβαση) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σοβαρές συνυπάρχουσες ιατρικές παθήσεις που υποβλήθηκαν σε αγωγή με τραβεκτεδίνη, τόσο σε κλινικές δοκιμές όσο και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Μερικοί δυνητικοί παράγοντες κινδύνου που ενδέχεται να έχουν συντελέσει στην αυξημένη τοξικότητα της τραβεκτεδίνης που παρατηρήθηκαν σε αυτές τις περιπτώσεις ήταν διαχείριση δόσης μη συνεπής ως προς τις συνιστώμενες οδηγίες, δυνητική αλληλεπίδραση του CYP3A4 λόγω πολλαπλών ανταγωνιστικών του CYP3A4 υποστρωμάτων ή αναστολέων CYP3A4 ή έλλειψη προφύλαξης με δεξαμεθαζόνη.

Σύνδρομο αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων (CLS): Περιπτώσεις Συνδρόμου αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων (CLS) έχουν αναφερθεί με την τραβεκτεδίνη (συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων με θανατηφόρα έκβαση) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τις επιδράσεις της υπερδοσολογίας με τραβεκτεδίνη. Οι κύριες αναμενόμενες τοξικότητες είναι γαστρεντερικές, καταστολή του μυελού των οστών και ηπατική

τοξικότητα. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο διαθέσιμο για την τραβεκτεδίνη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και θα πρέπει να ξεκινούν συμπτωματικά μέτρα υποστηρικτικής φροντίδας, όπως απαιτείται.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικός παράγοντας, κωδικός ATC: L01CX01

#### Μηχανισμός δράσης

Η τραβεκτεδίνη δεσμεύεται στη μικρή αύλακα του δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA), κάμπτοντας την έλικα στη μεγάλη αύλακα. Αυτή η δέσμευση στο DNA πυροδοτεί μια σειρά συμβαμάτων που επηρεάζουν αρκετούς παράγοντες μεταγραφής, τις δεσμευτικές πρωτεΐνες του DNA και τις οδούς αποκατάστασης του DNA, οδηγώντας σε διαταραχή του κυτταρικού κύκλου.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η τραβεκτεδίνη έχει αποδειχθεί ότι ασκεί αντιπολλαπλασιαστική *in vitro* και *in vivo* δράση ενάντια σε εύρος ανθρώπινων καρκινικών κυτταρικών σειρών και όγκων, συμπεριλαμβανομένων κακοηθειών όπως σάρκωμα, καρκίνο του μαστού, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, καρκίνο των ωοθηκών και μελάνωμα.

#### Ηλεκτροκαρδιογραφικές (ΗΚΓ) παρακλινικές εξετάσεις

Σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη των διαστημάτων QT/QTc, η τραβεκτεδίνη δεν παρατείνει το διάστημα QTc σε ασθενείς με προχωρημένες μορφές συμπαγών κακοηθειών.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τραβεκτεδίνης σε σάρκωμα μαλακών μορίων βασίζεται σε τυχαιοποιημένη δοκιμή σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό λιποσάρκωμα ή λειομυοσάρκωμα, των οποίων η νόσος είχε παρουσιάσει εξέλιξη ή υποτροπή μετά τη θεραπεία με τουλάχιστον ανθρακυκλίνες και ιφωσφαμίδη. Σε αυτή τη δοκιμή η τραβεκτεδίνη χορηγήθηκε είτε στα 1,5 mg/m<sup>2</sup> ως 24ωρη ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες ή στα 0,58 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαίως ως 3ωρη ενδοφλέβια έγχυση για 3 εβδομάδες ενός κύκλου 4 εβδομάδων. Η ανάλυση του οριζόμενου από το πρωτόκολλο τελικού χρόνου έως την εξέλιξη (TTP) έδειξε μείωση 26,6% στον σχετικό κίνδυνο εξέλιξης για ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία στην ομάδα των 24-h q3wk [Λόγος Αναλογικών Κινδύνων (HR) = 0,734, Διάστημα Εμπιστοσύνης (CI): 0,554-0,974]. Οι διάμεσες TTP τιμές ήταν 3,7 μήνες (CI: 2,1-5,4 m) στην ομάδα των 24-h q3wk και 2,3 μήνες (CI: 2,0-3,5 m) στην ομάδα των 3-h qwk (p=0,0302). Δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικές διαφορές στη συνολική επιβίωση (OS). Η διάμεση OS με το θεραπευτικό σχήμα 24-h q3wk ήταν 13,9 μήνες (CI: 12,5-18,6) και 60,2% των ασθενών ήταν ζωντανοί στο 1 έτος (CI: 52,0-68,5%).

Υπάρχουν επιπρόσθετα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από 3 Φάσης II δοκιμές μίας ομάδας, με παρόμοιους πληθυσμούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το ίδιο σχήμα. Αυτές οι δοκιμές αξιολόγησαν συνολικά 100 ασθενείς με λιποσάρκωμα και λειομυοσάρκωμα και 83 ασθενείς με άλλους τύπους σαρκώματος.

Αποτελέσματα από ένα πρόγραμμα διευρυμένης πρόσβασης για ασθενείς με STS (μελέτη ET743-SAR- 3002) καταδεικνύουν ότι μεταξύ των 903 ατόμων που αξιολογήθηκαν για OS, ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ήταν 11,9 μήνες (95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ): 11,2, 13,8). Η διάμεση επιβίωση ανά ιστολογικό τύπο όγκου ήταν 16,2 μήνες [95% ΔΕ: 14,1, 19,5] για άτομα με λειομυοσαρκώματα και λιποσαρκώματα και 8,4 μήνες [95% ΔΕ: 7,1, 10,7] για άτομα με άλλους

τύπους σαρκωμάτων. Η διάμεση επιβίωση για άτομα με λιποσάρκωμα ήταν 18,1 μήνες [95% ΔΕ: 15,0, 26,4] και για άτομα με λειομυοσάρκωμα 16,2 μήνες [95% ΔΕ: 11,7, 24,3].

Επιπλέον δεδομένα αποτελεσματικότητας είναι διαθέσιμα από μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη φάσης ΙΙΙ που συνέκρινε την τραβεκτεδίνη με την δακαρβαζίνη (Μελέτη ET743-SAR-3007) σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία για μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό λιποσάρκωμα ή λειομυοσάρκωμα, οι οποίοι είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με σχήμα που περιελάμβανε τουλάχιστον μια ανθρακυκλίνη και ιφωσφαμίδη ή ένα σχήμα που περιελάμβανε ανθρακυκλίνη και ένα επιπλέον σχήμα κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Οι ασθενείς στο σκέλος της τραβεκτεδίνης απαιτούνταν να λαμβάνουν δεξαμεθαζόνη 20 mg με ενδοφλέβια ένεση πριν από κάθε έγχυση τραβεκτεδίνης. Συνολικά, 384 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της τραβεκτεδίνης [1,5 mg/m<sup>2</sup> μία φορά κάθε 3 εβδομάδες (q3wk 24-h)] και 193 ασθενείς στην ομάδα της δακαρβαζίνης (1 g/m<sup>2</sup> μία φορά κάθε 3 εβδομάδες). Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 56 έτη (εύρος 17 έως 81), με το 30% να είναι άνδρες, το 77% Καυκάσιοι, το 12% Αφροαμερικανοί και το 4% Ασιάτες. Οι ασθενείς στα σκέλη της τραβεκτεδίνης και της δακαρβαζίνης έλαβαν κατά μέσο όρο 4 και 2 κύκλους θεραπείας, αντίστοιχα. Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση (OS), η οποία περιελάμβανε 381 συμβάντα θανάτου (66% του συνόλου των τυχαιοποιημένων ασθενών): 258 (67,2%) θάνατοι στην ομάδα της τραβεκτεδίνης και 123 (63,7%) θάνατοι στην ομάδα της δακαρβαζίνης (HR 0,927 [95% ΔΕ: 0,748, 1,150,  $p=0,4920$ ]). Η τελική ανάλυση έδειξε απουσία σημαντικής διαφοράς με τη διάμεση παρακολούθηση επιβίωσης των 21,2 μηνών να οδηγεί σε έναν διάμεσο 13,7 μηνών (95% ΔΕ: 12,2, 16,0) για το σκέλος της τραβεκτεδίνης και 13,1 μηνών [95% ΔΕ: 9,1, 16,2] για το σκέλος της δακαρβαζίνης. Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

#### Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη ET743-SAR-3007

| Καταληκτικά σημεία / Πληθυσμός μελέτης        | Τραβεκτεδίνη | Δακαρβαζίνη  | Αναλογία κινδύνου / Λόγος πιθανοτήτων | τιμή $p$ |
|-----------------------------------------------|--------------|--------------|---------------------------------------|----------|
| <b>Κύριο καταληκτικό σημείο</b>               | <b>n=384</b> | <b>n=193</b> |                                       |          |
| <b>Συνολική επιβίωση, n (%)</b>               | 258 (67,2%)  | 123 (63,7%)  | 0,927 (0,748 - 1,150)                 | 0,4920   |
| <b>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>        | <b>n=345</b> | <b>n=173</b> |                                       |          |
| <b>PFS (μήνες, 95% ΔΕ)</b>                    | 4,2          | 1,5          | 0,55 (0,44, 0,70)                     | <0,0001  |
| <b>ORR, n (%), Λόγος πιθανοτήτων (95% ΔΕ)</b> | 34 (9,9%)    | 12 (6,9%)    | 1,47 (0,72, 3,2)                      | 0,33     |
| <b>DOR (μήνες, 95% ΔΕ)</b>                    | 6,5          | 4,2          | 0,47 (0,17, 1,32)                     | 0,14     |
| <b>CBR, n (%), Λόγος πιθανοτήτων (95% ΔΕ)</b> | 34,2%        | 18,5%        | 2,3 (1,45, 3,7)                       | <0,0002  |

Επιπρόσθετα δεδομένα αποτελεσματικότητας είναι διαθέσιμα από μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη φάσης ΙΙ [JapicCTI-121850] που διενεργήθηκε σε Ιάπωνες ασθενείς με σάρκωμα σχετιζόμενο με χρωμοσωμική αντιμετάθεση (TRS), με συνηθέστερους τύπους το μυξοειδές σάρκωμα από στρογγυλοκύτταρα (n=24), το αρθρικό σάρκωμα (n=18), το μεσεγγυματικό χονδροσάρκωμα (n=6) και το εξωσκελετικό σάρκωμα Ewing/PNET, το κυψελιδικό σάρκωμα μαλακών μορίων, και το σάρκωμα εκ διανυγών κυττάρων (n=5 έκαστο). Η μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τραβεκτεδίνης έναντι της βέλτιστης υποστηρικτικής φροντίδας (BSC) ως θεραπεία δεύτερης ή μεταγενέστερης γραμμής για ασθενείς με

προχωρημένο TRS που δεν ανταποκρίνονταν ή ήταν δυσανεκτικοί στο τυπικό χημειοθεραπευτικό σχήμα. Οι ασθενείς ελάμβαναν τη δόση τραβεκτεδίνης των 1,2 mg/m<sup>2</sup> που συνιστάται για τους Ιάπωνες ασθενείς [1,2 mg/m<sup>2</sup> άπαξ κάθε 3 εβδομάδες (q3wk 24-h)]. Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 76 Ιάπωνες ασθενείς, εκ των οποίων 73 ασθενείς συμπεριελήφθησαν στην ομάδα τελικής ανάλυσης. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), η οποία έδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση υπέρ της τραβεκτεδίνης έναντι της BSC [HR=0,07, 95% ΔΕ: 0,03-0,16,  $p<0,0001$ ], με μια διάμεση PFS 5,6 μηνών στην ομάδα της τραβεκτεδίνης [95% ΔΕ: 4,1-7,5] και 0,9 μηνών στην ομάδα της BSC [95% ΔΕ: 0,7-1,0]. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν την αντικειμενική ανταπόκριση η οποία αναλύθηκε με βάση τα κριτήρια RECIST και Choi. Σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τραβεκτεδίνη ήταν 3 (8,1%, 95% ΔΕ: 1,7-21,9%) και 0 (0%, 95% ΔΕ: 0,0-9,7%) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα, ενώ το ποσοστό κλινικού οφέλους (CBR) ήταν 24 (64,9%, 95% ΔΕ: 47,5-79,9%) έναντι 0 (0%, 95% ΔΕ: 0,0-9,7%), αντίστοιχα. Σύμφωνα με τα κριτήρια Choi το ORR μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τραβεκτεδίνη ήταν 4 (10,8%, 95% ΔΕ: 3,0-25,4%) και 0 (0%, 95% ΔΕ: 0,0-9,7%) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα, ενώ το CBR ήταν 7 (18,9%, 95% ΔΕ: 8,0-35,2%) έναντι 0 (0%, 95% ΔΕ: 0,0-9,7%), αντίστοιχα.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού τραβεκτιδίνης/PLD σε υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών βασίζεται στην ET743-OVA-301, τυχαιοποιημένη φάσης 3 μελέτη 672 ασθενών που έλαβαν είτε τραβεκτεδίνη (1,1 mg/m<sup>2</sup>) και PLD (30 mg/m<sup>2</sup>) κάθε 3 εβδομάδες είτε PLD (50 mg/m<sup>2</sup>) κάθε 4 εβδομάδες. Η κύρια ανάλυση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) διεξήχθη σε 645 ασθενείς με μετρήσιμη νόσο και εκτιμήθηκε με ανεξάρτητη ακτινολογική εξέταση. Η θεραπεία με την ομάδα συνδυασμού οδήγησε σε 21% μείωση του κινδύνου για εξέλιξη της νόσου σε σύγκριση με PLD μόνο (HR=0,79, CI: 0,65-0,96,  $p=0,0190$ ). Οι δευτερεύουσες αναλύσεις PFS και ποσοστού απόκρισης ευνόησαν επίσης την ομάδα συνδυασμού. Τα αποτελέσματα των κύριων αναλύσεων αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον πίνακα παρακάτω:

#### Αναλύσεις αποτελεσματικότητας από την ET743-OVA-301

|                                                               | Τραβεκτιδίνη+PLD | PLD              | Λόγος Κινδύνου/<br>Πιθανοτήτων | p-τιμή              |
|---------------------------------------------------------------|------------------|------------------|--------------------------------|---------------------|
| <b>Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη</b>                                 |                  |                  |                                |                     |
| <b>Ανεξάρτητη ακτινολογική εξέταση, μετρήσιμη νόσος *</b>     | <b>n=328</b>     | <b>n=317</b>     |                                |                     |
| Διάμεσος PFS (95% CI) (μήνες)                                 | 7,3 (5,9-7,9)    | 5,8 (5,5-7,1)    | 0,79 (0,65-0,96)               | 0,0190 <sup>α</sup> |
| 12 μήνες ποσοστό PFS (95% CI) (%)                             | 25,8 (19,7-32,3) | 18,5 (12,9-24,9) |                                |                     |
| <b>Ανεξάρτητη ογκολογική εξέταση, όλοι οι τυχαιοποιημένοι</b> | <b>n=336</b>     | <b>n=335</b>     |                                |                     |
| Διάμεσος PFS (95% CI) (μήνες)                                 | 7,4 (6,4-9,2)    | 5,6 (4,2-6,8)    | 0,72 (0,60-0,88)               | 0,0008 <sup>α</sup> |

| Συνολική Επιβίωση (Τελική ανάλυση - n=522 συμβάματα)                                 |                  |                  |                  |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------|
| <b>Όλοι οι τυχαιοποιημένοι</b>                                                       | <b>n=337</b>     | <b>n=335</b>     |                  |                     |
| Διάμεσος OS (95% CI) (μήνες)                                                         | 22,2 (19,3-25,0) | 18,9 (17,1-21,5) | 0,86 (0,72-1,02) | 0,0835 <sup>α</sup> |
| Συνολική ανάλυση σε πληθυσμό ευαίσθητο στην πλατίνα (Τελική ανάλυση n=316 συμβάματα) |                  |                  |                  |                     |
|                                                                                      | <b>n=218</b>     | <b>n=212</b>     |                  |                     |
| Διάμεσος OS (95% CI) (μήνες)                                                         | 27,0 (24,1-31,4) | 24,1 (20,9-25,9) | 0,83 (0,67-1,04) | 0,1056 <sup>α</sup> |
| Συνολικό Ποσοστό Απόκρισης (ORR)                                                     |                  |                  |                  |                     |
| <b>Ανεξάρτητη ακτινολογική εξέταση όλων οι τυχαιοποιημένοι</b>                       | <b>n=337</b>     | <b>n=335</b>     |                  |                     |
| ORR (95% CI) (%)                                                                     | 27,6 (22,9-32,7) | 18,8 (14,8-23,4) | 1,65 (1,14-2,37) | 0,0080 <sup>β</sup> |

\* Κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας

<sup>α</sup> Έλεγχος log rank

<sup>β</sup> Έλεγχος του Fisher

Με βάση ανεξάρτητη ογκολογική εξέταση, οι ασθενείς με διάστημα χωρίς πλατίνα (PFI) < 6 μήνες (35% στην ομάδα τραβεκτεδίνης+PLD και 37% στην ομάδα PLD) είχαν παρόμοια PFS στις δύο ομάδες παρουσιάζοντας και οι δύο διάμεσο PFS 3,7 μήνες (HR=0,89, CI: 0,67-1,20). Σε ασθενείς με PFI ≥ 6 μήνες (65% στην ομάδα τραβεκτεδίνης+PLD και 63% στην ομάδα PLD), η διάμεσος PFS ήταν 9,7 μήνες στην ομάδα τραβεκτεδίνης+PLD σε σύγκριση με 7,2 μήνες στην ομάδα μονοθεραπείας με PLD (HR=0,66, CI: 0,52-0,85).

Στην τελική ανάλυση, το αποτέλεσμα του συνδυασμού τραβεκτεδίνης+PLD σε σχέση με τη μονή χρήση PLD στη συνολική επιβίωση ήταν περισσότερο εμφανές σε ασθενείς με PFI ≥ 6 μήνες (πληθυσμός ευαίσθητος στην πλατίνα: 27,0 έναντι 24,1 μήνες, HR=0,83, CI: 0,67-1,04) σε σχέση με εκείνους με PFI < 6 μήνες (πληθυσμός ανθεκτικός στην πλατίνα: 14,2 έναντι 12,4 μήνες, HR=0,92, CI: 0,70-1,21).

Το πλεονέκτημα σε OS με τον συνδυασμό τραβεκτεδίνης και PLD δεν οφείλεται στην επίδραση των μεταγενέστερων θεραπειών, οι οποίες ήταν καλά υπολογισμένες μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας.

Στις αναλύσεις πολλαπλών μεταβλητών περιλαμβανομένου του PFI, το αποτέλεσμα της θεραπείας της συνολικής επιβίωσης ήταν στατιστικά σημαντικό ευνοώντας τον συνδυασμό τραβεκτεδίνης+PLD έναντι της αποκλειστικής χρήσης PLD (όλοι τυχαιοποιημένοι: p=0,0285·πληθυσμός ευαίσθητος σε πλατίνα, p=0,0319).

Δεν ανευρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας στις παγκόσμιες μετρήσεις της Ποιότητας Ζωής.

Ο συνδυασμός τραβεκτεδίνης+PLD σε υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών αξιολογήθηκε επίσης στη μελέτη ET743-OVC-3006, φάσης 3 μελέτη στην οποία γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών, αφού βρέθηκαν ακατάλληλες για δεύτερο σχήμα που περιέχει πλατίνα, τυχαιοποιήθηκαν στην τραβεκτεδίνη (1,1 mg/m<sup>2</sup>) και στο PLD (30 mg/m<sup>2</sup>) κάθε 3 εβδομάδες ή στο PLD (50 mg/m<sup>2</sup>) κάθε 4 εβδομάδες. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη έπρεπε να είναι ευαίσθητοι στην πλατίνα (PFI ≥ 6 μήνες) μετά από το πρώτο τους σχήμα που περιείχε πλατίνα και να παρουσιάζουν ολική ή μερική απόκριση σε χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής βασισμένη στην πλατίνα (χωρίς περιορισμούς PFI), ήτοι αυτοί οι ασθενείς μπορούσαν να είναι είτε ευαίσθητοι στην πλατίνα (PFI ≥ 6 μήνες) είτε ανθεκτικοί στην πλατίνα (PFI < 6 μήνες) μετά από το δεύτερο σχήμα που περιείχε πλατίνα. Μία post hoc ανάλυση έδειξε ότι το 42% των ατόμων που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν ανθεκτικά στην πλατίνα (PFI < 6 μήνες) μετά από το τελευταίο τους σχήμα που περιείχε πλατίνα.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ET743-OVC-3006 ήταν η OS και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν PFS και ORR. Η μελέτη είχε μέγεθος ένταξης περίπου 670 ασθενών για την παρατήρηση 514 θανάτων με στόχο την ανίχνευση κινδύνου HR τάξεως 0,78 για συνολική επιβίωση με 80% ισχύ και αμφίπλευρο επίπεδο σημαντικότητας τάξεως 0,05 κατανεμημένο

σε δύο προγραμματισμένες αναλύσεις για τη συνολική επιβίωση, ενδιάμεση (60% ή 308/514 θάνατοι) και τελική ανάλυση (514 θάνατοι). Δύο πρώιμες, μη προγραμματισμένες αναλύσεις ματαιότητας διεξήχθησαν μετά από αίτημα της Ανεξάρτητης Επιτροπής Παρακολούθησης Δεδομένων (IDMC). Μετά από τη δεύτερη ανάλυση ματαιότητας που διεξήχθη στο 45% των οργανωμένων συμβάντων (232/514 θάνατοι), η Επιτροπή συνέστησε τη διακοπή της μελέτης λόγω (1) ματαιότητας της κύριας ανάλυσης στη συνολική επιβίωση και (2) αυξημένου κινδύνου βάσει ανισορροπίας των ανεπιθύμητων ενεργειών που δεν ευνοούσαν την τραβεκτεδίνη+PLD. Στο αρχικό στάδιο τερματισμού της μελέτης, 9% (52/572 θεραπευτική αντιμετώπιση) των ατόμων διέκοψαν τη θεραπεία, 45% (260/576 τυχαιοποιημένοι) διέκοψαν την παρακολούθηση και 54% (310/576 τυχαιοποιημένοι) λογοκρίθηκαν από την αξιολόγηση συνολικής επιβίωσης, αποκλείοντας αξιόπιστες εκτιμήσεις καταληκτικών σημείων PFS και OS.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σύγκρισης της τραβεκτεδίνης+PLD με σχήμα βάσει πλατίνας σε ασθενείς ευαίσθητους στην πλατίνα.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Στη μελέτη SAR-2005 φάσης I-II, εγγράφηκε ένα σύνολο 50 παιδιατρικών ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα, σάρκωμα Ewing ή σάρκωμα μαλακών μορίων διαφορετικό από το ραβδομυοσάρκωμα. Οκτώ ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δόση 1,3 mg/m<sup>2</sup> και 42 με 1,5 mg/m<sup>2</sup>. Η τραβεκτεδίνη χορηγήθηκε ως μια 24ωρη ενδοφλέβια έγχυση κάθε 21 ημέρες. Σαράντα ασθενείς αξιολογήθηκαν πλήρως ως προς την απόκριση. Παρατηρήθηκε μία μερική ανταπόκριση (PR) κεντρικώς επιβεβαιωμένη: συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (RR): 2,5%, διάστημα εμπιστοσύνης CI95% (0,1%-13,2%). Η PR αντιστοιχούσε σε έναν ασθενή με κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα. Η διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 6,5 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν ανταποκρίσεις σε σάρκωμα Ewing και σάρκωμα μαλακών μορίων διαφορετικό από το ραβδομυοσάρκωμα (NRSTS), [RR: 0% CI95% (0%-30,9%)]. Σε τρεις ασθενείς επετεύχθη σταθερή νόσος (ένας με ραβδομυοσάρκωμα μετά από 15 κύκλους, ένας με ατρακτοκυτταρικό σάρκωμα μετά από 2 κύκλους και ένας με σάρκωμα Ewing μετά από 4 κύκλους).

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονταν αναστρέψιμη αύξηση ηπατικών ενζύμων και αιματολογικά συμβάντα. Επιπρόσθετα, αναφέρθηκαν επίσης πυρετός, λοίμωξη, αφυδάτωση και θρόμβωση/εμβολή.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Κατανομή

Η συστηματική έκθεση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ως έγχυση με σταθερό ρυθμό, είναι ανάλογη της δόσης σε δόσεις έως και 1,8 mg/m<sup>2</sup>. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της τραβεκτεδίνης είναι σύμφωνο με το μοντέλο πολλαπλών διαμερισμάτων.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η τραβεκτεδίνη παρουσιάζει υψηλό φαινόμενο όγκο κατανομής, σύμφωνα με εκτενή δέσμευση πρωτεϊνών ιστών και πλάσματος (94 έως 98% της τραβεκτεδίνης στο πλάσμα είναι ενωμένη με πρωτεΐνες). Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση της τραβεκτεδίνης σε ανθρώπους υπερβαίνει τα 5.000 l.

### Βιομετασχηματισμός

Το 3A4 του κυτοχρώματος P450 είναι το κύριο ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450 που είναι υπεύθυνο για τον οξειδωτικό μεταβολισμό της τραβεκτεδίνης σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Άλλα ένζυμα του P450 μπορεί να συμβάλλουν στον μεταβολισμό. Η τραβεκτεδίνη δεν επάγει ούτε αναστέλλει τα κύρια ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

## Αποβολή

Η νεφρική αποβολή αμετάβλητης τραβεκτεδίνης στους ανθρώπους είναι χαμηλή (μικρότερη από 1%). Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι μεγάλος (πληθυσμιακή τιμή της φάσης τελικής απομάκρυνσης: 180-hr). Μετά από δόση ραδιοεπισημασμένης τραβεκτεδίνης χορηγούμενης σε καρκινοπαθείς, η μέση (SD) ανάκτηση της ολικής ραδιενέργειας στα κόπρανα είναι 58% (17%), και η μέση (SD) ανάκτηση στα ούρα είναι 5,8% (1,73%). Με βάση την πληθυσμιακή εκτίμηση για την κάθαρση πλάσματος της τραβεκτεδίνης (30,9 l/h) και τον λόγο αίματος/πλάσματος (0,89), η κάθαρση της τραβεκτεδίνης στο ολικό αίμα είναι περίπου 35 l/h. Η τιμή αυτή είναι περίπου το μισό της ταχύτητας ροής του ηπατικού αίματος. Έτσι ο λόγος εξαγωγής της τραβεκτεδίνης μπορεί να θεωρηθεί μέτριος. Η διατομική διακύμανση της πληθυσμιακής εκτίμησης για την κάθαρση πλάσματος της τραβεκτεδίνης ήταν 49% και η ενδοατομική διακύμανση ήταν 28%.

Ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού κατέδειξε ότι όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με PLD, η κάθαρση πλάσματος της τραβεκτεδίνης μειώθηκε κατά 31%· η φαρμακοκινητική της PLD στο πλάσμα δεν επηρεάστηκε από τη συγχορήγηση τραβεκτεδίνης.

## Ειδικοί πληθυσμοί

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμών κατέδειξε ότι η κάθαρση της τραβεκτεδίνης στο πλάσμα δεν επηρεάζεται από την ηλικία (εύρος 19-83 έτη), το φύλο, το συνολικό βάρος σώματος (εύρος: 36 έως 148 kg) ή το εμβαδόν επιφανείας σώματος (εύρος: 0,9 έως 2,8 m<sup>2</sup>). Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις της τραβεκτεδίνης στο πλάσμα που παρατηρήθηκαν στον ιαπωνικό πληθυσμό σε επίπεδο δόσης 1,2 mg/m<sup>2</sup> ήταν αντίστοιχες με εκείνες που ελήφθησαν στον μη ιαπωνικό δυτικό πληθυσμό σε δόση 1,5 mg/m<sup>2</sup>.

## *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν υπάρχει σχετική επίδραση της νεφρικής λειτουργίας όπως μετράται με κάθαρση κρεατινίνης στη φαρμακοκινητική της τραβεκτεδίνης εντός του εύρους τιμών ( $\geq 30,3$  ml/λεπτό) που παρατηρούνται σε ασθενείς που συμπεριλαμβάνονται σε κλινικές μελέτες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30,3 ml/λεπτό. Η χαμηλή ανάκτηση (< 9% σε όλους τους ασθενείς που μελετήθηκαν) της ολικής ραδιενέργειας στα ούρα μετά από μονή δόση επισημασμένης με <sup>14</sup>C τραβεκτεδίνης δείχνει ότι η νεφρική δυσλειτουργία έχει μικρή επίδραση στην απομάκρυνση της τραβεκτεδίνης ή των μεταβολιτών της.

## *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Η επίδραση της έκπτωσης ηπατικής λειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τραβεκτεδίνης αξιολογήθηκε σε 15 καρκινοπαθείς σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 0,58 έως 1,3 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενες ως 3ωρη έγχυση. Η γεωμετρική μέση έκθεση κανονικοποιημένη ως προς τη δόση της τραβεκτεδίνης (AUC) αυξήθηκε κατά 97% (90% CI: 20%, 222%) σε 6 ασθενείς με μέτρια έκπτωση ηπατικής λειτουργίας (αύξηση των επιπέδων της χολερυθρίνης στον ορό από 1,5 έως 3 x ULN και αύξηση των αμινοτρανσφερασών (AST ή ALT) < 8 x ULN) κατόπιν χορήγησης μονής δόσης τραβεκτεδίνης 0,58 mg/m<sup>2</sup> (n=3) ή 0,9 mg/m<sup>2</sup> (n=3) σε σύγκριση με 9 ασθενείς με κανονική ηπατική λειτουργία κατόπιν χορήγησης μονής δόσης τραβεκτεδίνης 1,3 mg/m<sup>2</sup> (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η τραβεκτεδίνη έχει περιορισμένη επίδραση στο καρδιαγγειακό, στο αναπνευστικό και στο κεντρικό νευρικό σύστημα σε εκθέσεις κάτω από το θεραπευτικό κλινικό εύρος όσον αφορά στην AUC.

Οι επιδράσεις της τραβεκτεδίνης στην καρδιαγγειακή και στην αναπνευστική λειτουργία ερευνήθηκαν *in vivo* (αναισθητοποιημένες μαϊμούδες *Cynomolgus*). Επιλέχθηκε πρόγραμμα έγχυσης 1 ώρας για επίτευξη μέγιστων επιπέδων στο πλάσμα (τιμές C<sub>max</sub>) στο εύρος αυτών που παρατηρήθηκαν στην κλινική. Τα επίπεδα τραβεκτεδίνης στο πλάσμα που επιτεύχθηκαν ήταν 10,6 ± 5,4 (C<sub>max</sub>), υψηλότερα

από αυτά που επιτεύχθηκαν σε ασθενείς μετά από έγχυση 1.500 µg/m<sup>2</sup> για 24 (C<sub>max</sub> 1,8 ± 1,1 ng/ml) και παρόμοια με αυτά που επιτεύχθηκαν μετά από χορήγηση της ίδιας δόσης με 3ωρη έγχυση (C<sub>max</sub> 10,8 ± 3,7 ng/ml).

Η μυελοκαταστολή και η ηπατοτοξικότητα ταυτοποιήθηκαν ως η κύρια τοξικότητα για την τραβεκτεδίνη. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν περιελάμβαναν αιμοποιητική τοξικότητα (σοβαρή λευκοπενία, αναιμία, και έλλειψη λεμφοειδούς ιστού και μυελού των οστών) καθώς και αυξήσεις σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, ηπατοκυτταρική εκφύλιση, νέκρωση εντερικού επιθηλίου και σοβαρές τοπικές αντιδράσεις της θέσης ένεσης. Ανιχνεύθηκαν νεφρικά τοξικολογικά ευρήματα σε μελέτες τοξικότητας πολλαπλών κύκλων που διεξήχθησαν σε μαϊμούδες. Αυτά τα ευρήματα ήταν δευτεροπαθή σε σοβαρή τοπική αντίδραση της θέσης χορήγησης, και επομένως δεν είναι βέβαιο ότι μπορούν να αποδοθούν στην τραβεκτεδίνη· εντούτοις, θα πρέπει να δοθεί προσοχή στην ερμηνεία αυτών των νεφρικών ευρημάτων, και δεν μπορεί να αποκλειστεί τοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία.

Η τραβεκτεδίνη είναι γονοτοξική τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Δεν διεξήχθησαν μελέτες γονιμότητας με τραβεκτεδίνη, αλλά παρατηρήθηκαν περιορισμένες ιστοπαθολογικές αλλαγές στις γονάδες σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων. Λαμβάνοντας υπόψη την φύση της ουσίας (κυτταροτοξική και μεταλλαξιογόνος), είναι πιθανόν να επηρεάζει την ικανότητα αναπαραγωγής.

Σε μια μελέτη κατά την οποία αρουραίοι σε κατάσταση εγκυμοσύνης έλαβαν IV μία μοναδική δόση 0,061 mg/kg <sup>14</sup>C-τραβεκτεδίνης, παρατηρήθηκε μεταφορά της τραβεκτεδίνης διαμέσου του πλακούντα και έκθεση του εμβρύου. Η μέγιστη συγκέντρωση ραδιενέργειας στους εμβρυϊκούς ιστούς ήταν παρόμοια με αυτήν στο μητρικό πλάσμα ή αίμα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Σακχαρόζη  
Φωσφορικό κάλιο δισόξινο  
Φωσφορικό οξύ (για ρύθμιση του pH)  
Υδροξείδιο του καλίου (για ρύθμιση του pH)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Το Trabectedin Accord δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να αραιώνεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Κλειστά φιαλίδια

**Trabectedin Accord 0,25 mg**

24 μήνες.

**Trabectedin Accord 1 mg**

24 μήνες.

Μετά την ανασύσταση

Αποδείχθηκε χημική και φυσική σταθερότητα για 30 ώρες σε θερμοκρασία 20 °C έως 25 °C και 2 °C έως 8 °C.

Από μικροβιολογική άποψη, το ανασυσταμένο διάλυμα θα πρέπει να αραιώνεται και να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν αραιωθεί και χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι εν χρήση χρόνοι αποθήκευσης και οι συνθήκες πριν τη χρήση του ανασυσταμένου προϊόντος αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν μπορεί φυσιολογικά να είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η ανασύσταση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και αξιόπιστες άσηπτες συνθήκες.

#### Μετά την αραιώση

Αποδείχθηκε χημική και φυσική σταθερότητα για 30 ώρες σε θερμοκρασία έως 25 °C.

Από μικροβιολογική άποψη, εκτός εάν η μέθοδος αποσφράγισης/ανασύστασης/αραιώσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, για τους χρόνους και τις συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

#### **Trabectedin Accord 0,25 mg**

Γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με ελαστικό πώμα εισχώρησης από βρωμοβουτύλιο επικαλυμμένο με σφραγίδα αλουμινίου flip-off με πλαστικό δίσκο σκούρου μπλε χρώματος που περιέχει 0,25 mg τραβεκτεδίνης.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

#### **Trabectedin Accord 1 mg**

Γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με ελαστικό πώμα εισχώρησης από βρωμοβουτύλιο επικαλυμμένο με σφραγίδα αλουμινίου flip-off με πλαστικό δίσκο σκούρου μπλε χρώματος που περιέχει 1 mg τραβεκτεδίνης.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

#### Προετοιμασία για ενδοφλέβια έγχυση

Το Trabectedin Accord πρέπει να υποβάλλεται σε ανασύσταση και περαιτέρω αραιώση πριν από την ενδοφλέβια έγχυση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλες άσηπτες τεχνικές για την παρασκευή του διαλύματος έγχυσης (βλ. Οδηγίες για ανασύσταση και για αραιώση).

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με PLD η ενδοφλέβια γραμμή θα πρέπει να υποβάλλεται σε καλή πλύση με 50 mg/ml (5%) διάλυμα γλυκόζης για έγχυση μετά τη χορήγηση PLD και πριν τη χορήγηση Trabectedin Accord. Η χρήση οποιουδήποτε διαλύματος εκτός από 50 mg/ml (5%) διάλυμα γλυκόζης για έγχυση για αυτή τη γραμμή πλύσης μπορεί να προκαλέσει καθίζηση της PLD (βλ. επίσης Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της PLD για ειδικές οδηγίες χειρισμού).

#### *Οδηγίες για ανασύσταση*

### **Trabectedin Accord 0,25 mg**

Κάθε φιαλίδιο το οποίο περιέχει 0,25 mg τραβεκτεδίνης υποβάλλεται σε ανασύσταση με 5 ml ύδωρ για ενέσιμα. Το διάλυμα που λαμβάνεται έχει συγκέντρωση 0,05 mg/ml και προορίζεται μόνο για εφάπαξ χρήση.

Χρησιμοποιείται σύριγγα για έγχυση 5 ml αποστειρωμένου ύδωρ για ενέσιμα στο φιαλίδιο. Το φιαλίδιο πρέπει να αναδευτεί έως την πλήρη διάλυση. Το ανασυσταμένο διάλυμα που προκύπτει είναι διαυγές, άχρωμο ή ελαφρά κίτρινο διάλυμα, ουσιαστικά χωρίς ορατά σωματίδια.

Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει 0,05 mg/ml τραβεκτεδίνης. Απαιτεί περαιτέρω αραίωση και προορίζεται μόνο για εφάπαξ χρήση.

### **Trabectedin Accord 1 mg**

Κάθε φιαλίδιο το οποίο περιέχει 1 mg τραβεκτεδίνης υποβάλλεται σε ανασύσταση με 20 ml ύδωρ για ενέσιμα. Το διάλυμα που λαμβάνεται έχει συγκέντρωση 0,05 mg/ml και προορίζεται μόνο για εφάπαξ χρήση.

Χρησιμοποιείται σύριγγα για έγχυση 20 ml αποστειρωμένου ύδωρ για ενέσιμα στο φιαλίδιο. Το φιαλίδιο πρέπει να αναδευτεί έως την πλήρη διάλυση. Το ανασυσταμένο διάλυμα που προκύπτει είναι διαυγές, άχρωμο ή ελαφρά κίτρινο διάλυμα, ουσιαστικά χωρίς ορατά σωματίδια.

Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει 0,05 mg/ml τραβεκτεδίνης. Απαιτεί περαιτέρω αραίωση και προορίζεται μόνο για εφάπαξ χρήση.

#### *Οδηγίες για αραίωση*

Το ανασυσταμένο διάλυμα θα πρέπει να αραιωθεί με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση ή διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) για έγχυση. Θα πρέπει να υπολογιστεί ο απαιτούμενος όγκος ως ακολούθως:

$$\text{Όγκος (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{μεμονωμένη δόση (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Επιφάνεια Σώματος

Εάν η χορήγηση πρόκειται να γίνει μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής, πρέπει να αφαιρεθεί η ενδεδειγμένη ποσότητα ανασυσταμένου διαλύματος από το φιαλίδιο και να προστεθεί σε σάκκο έγχυσης ο οποίος περιέχει  $\geq 50$  ml διαλυτικού μέσου (διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση ή διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) για έγχυση), ενώ η συγκέντρωση τραβεκτεδίνης στο διάλυμα έγχυσης είναι  $\leq 0,030$  mg/ml.

Εάν δεν είναι εύκολη η πρόσβαση σε κεντρική φλεβική γραμμή και πρέπει να χρησιμοποιηθεί περιφερική φλεβική γραμμή, το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να προστεθεί σε σάκκο έγχυσης ο οποίος περιέχει  $\geq 1.000$  ml διαλυτικού μέσου (διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση ή διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) για έγχυση).

Τα παρεντερικά διαλύματα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για σωματίδια πριν τη χορήγηση. Μόλις προετοιμαστεί η έγχυση, θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως.

#### Οδηγίες για χειρισμό και απόρριψη

Το Trabectedin Accord είναι κυτταροτοξικό αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν και, όπως με τα άλλα ενδεχομένως τοξικά σκευάσματα, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη διάρκεια του χειρισμού. Πρέπει να ακολουθούνται διαδικασίες για ενδεδειγμένο χειρισμό και απόρριψη κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Το προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδεύεται στις ορθές τεχνικές για ανασύσταση και αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος και θα πρέπει να φορά προστατευτικό

ρουχισμό περιλαμβανομένων μάσκας, γυαλιών και γαντιών κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και της αραίωσης. Οι έγκυες μέλη του προσωπικού πρέπει να εξαιρούνται από τον χειρισμό αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η τυχαία επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τους βλεννογόνους πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με άφθονη ποσότητα νερού.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ της τραβεκτεδίνης και γυάλινων φιαλών τύπου I, σάκκων και εξαρτημάτων από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) και πολυαιθυλένιο (PE), περιεκτών από πολυισοπρένιο και εμφυτεύσιμων συστημάτων φλεβικής πρόσβασης από τιτάνιο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Trabectedin Accord 0,25 mg**

EU/1/24/1902/001

**Trabectedin Accord 1 mg**

EU/1/24/1902/002

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Η

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

Η

Accord Healthcare Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
64ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών Λαμίας, 32009, Ελλάδα

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

< Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ** – 0,25 mg φιαλίδιο**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Trabectedin Accord 0,25 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
τραβεκτεδίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 0,25 mg τραβεκτεδίνης.  
1 ml ανασυσταμένου διαλύματος περιέχει 0,05 mg τραβεκτεδίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης: σακχαρόζη, φωσφορικό κάλιο δισόζινο, φωσφορικό οξύ και υδροξείδιο του καλίου.  
Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και περαιτέρω αραίωση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κυτταροτοξικό προϊόν: Προσοχή στον χειρισμό του.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**Φυλάσσετε σε ψυγείο.** Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/24/1902/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα φιαλιδίου – 0,25 mg φιαλίδιο

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Trabectedin Accord 0,25 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα  
τραβεκτεδίνη  
IV

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

0,25 mg

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΥΤΙΟ** – 1 mg φιαλίδιο**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Trabectedin Accord 1 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
τραβεκτεδίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg τραβεκτεδίνης.  
1 ml ανασυσταμένου διαλύματος περιέχει 0,05 mg τραβεκτεδίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης: σακχαρόζη, φωσφορικό κάλιο δισόξινο, φωσφορικό οξύ και υδροξείδιο του καλίου.  
Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και περαιτέρω αραίωση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κυτταροτοξικό προϊόν: Προσοχή στον χειρισμό του.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**Φυλάσσετε σε ψυγείο.** Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/24/1902/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα φιαλιδίου – 1 mg φιαλίδιο

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Trabectedin Accord 1 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα  
τραβεκτεδίνη  
IV

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1 mg

**6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**

**Trabectedin Accord 0,25 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**  
**Trabectedin Accord 1 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**  
τραβεκτεδίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Trabectedin Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Trabectedin Accord
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Trabectedin Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Trabectedin Accord
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Trabectedin Accord και ποια είναι η χρήση του**

Το Trabectedin Accord περιέχει την δραστική ουσία τραβεκτεδίνη. Το Trabectedin Accord είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που ενεργεί εμποδίζοντας τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.

Το Trabectedin Accord χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο σάρκωμα των μαλακών μορίων, όταν προηγούμενα φάρμακα ήταν αναποτελεσματικά ή οι ασθενείς ήταν ακατάλληλοι να τα λάβουν. Το σάρκωμα μαλακών μορίων είναι κακοήθης νόσος που ξεκινά κάπου εντός των μαλακών μορίων, όπως οι μύες, ο λιπώδης ή άλλοι ιστοί (για παράδειγμα χόνδροι ή αγγεία).

Το Trabectedin Accord σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη (PLD: άλλο αντικαρκινικό φάρμακο) χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών ο οποίος επανεμφανίστηκε μετά από τουλάχιστον 1 θεραπεία στο παρελθόν, και οι οποίοι δεν αντιστέκονται σε αντικαρκινικά φάρμακα που περιέχουν ενώσεις πλατίνας.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Trabectedin Accord**

#### **Μην χρησιμοποιήσετε το Trabectedin Accord**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τραβεκτεδίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν πάσχετε από οποιοδήποτε σοβαρές λοιμώξεις.
- εάν βρίσκεστε σε περίοδο γαλουχίας.
- εάν θα λάβετε εμβόλιο για τον κίτρινο πυρετό.

#### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Trabectedin Accord.

Το Trabectedin Accord ή ο συνδυασμός του με PLD δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν έχετε σοβαρή ηπατική, νεφρική ή καρδιακή βλάβη.

Ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν γνωρίζετε ή υποψιάζεστε ότι έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα πριν από την έναρξη θεραπείας με Trabectedin Accord:

- Ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα.
- Καρδιακά προβλήματα ή ιστορικό καρδιακών προβλημάτων.
- Κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) κάτω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού.
- Έχετε λάβει θεραπεία με υψηλή δόση ανθρακυκλίνης κατά το παρελθόν.

Θα πρέπει να αναζητήσετε ιατρική φροντίδα αμέσως εάν παρουσιαστεί οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις:

- Εάν παρουσιάσετε πυρετό, καθώς το Trabectedin Accord μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες που επηρεάζουν το αίμα και το ήπαρ σας.
- Εάν αισθάνεστε ακόμη αδιαθεσία, κάνετε έμετο ή δεν μπορείτε να πιείτε υγρά και ως εκ τούτου έχετε λιγότερα ούρα παρά τη χορήγηση φαρμάκων ενάντια στην αδιαθεσία αυτή.
- Εάν αισθανθείτε σοβαρό μυϊκό πόνο ή αδυναμία καθώς μπορεί να είναι ένδειξη βλάβης στους μύες σας (ραβδομυόλυση, βλ. παράγραφο 4).
- Εάν παρατηρήσετε διαρροή στη φλέβα σας κατά τη χορήγηση της έγχυσης του Trabectedin Accord. Η διαρροή μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη και θάνατο των ιστικών κυττάρων γύρω από τη θέση έγχυσης (νέκρωση ιστών, βλ. επίσης παράγραφο 4), που μπορεί να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση.
- Εάν έχετε αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία). Σε αυτήν την περίπτωση ενδέχεται να εμφανίσετε ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω σημεία: πυρετό, δυσκολία στην αναπνοή, ερυθρότητα ή έξαψη του δέρματος ή εξάνθημα, αίσθημα αναγούλας (ναυτία) ή αναγούλα (έμετος, βλ. παράγραφο 4).
- Εάν παρατηρήσετε ανεξήγητο μερικό ή γενικό πρήξιμο (οίδημα), με πιθανό αίσθημα λιποθυμίας, ζάλη ή δίψα (χαμηλή αρτηριακή πίεση). Θα μπορούσε να αποτελεί σημείο μιας κατάστασης (σύνδρομο τριχοειδούς διάχυσης) η οποία μπορεί να προκαλέσει υπερβολική συσσώρευση υγρών στους ιστούς σας και απαιτεί επείγουσα αξιολόγηση από τον γιατρό σας.

## Παιδιά και έφηβοι

Το Trabectedin Accord δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών με παιδιατρικά σαρκώματα.

## Άλλα φάρμακα και Trabectedin Accord

Ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Trabectedin Accord εάν θα λάβετε εμβόλιο για τον κίτρινο πυρετό και δε συστήνεται η χρήση του Trabectedin Accord εάν θα λάβετε εμβόλιο που περιέχει σωματίδια ζώντων ιών. Η επίδραση των φαρμάκων που περιέχουν φαινοτοΐνη (για επιληψία) μπορεί να μειωθεί εάν χορηγηθούν μαζί με Trabectedin Accord και ως εκ τούτου δε συστήνεται.

Εάν χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα, κατά τη θεραπεία σας με το Trabectedin Accord, θα χρειαστείτε στενή παρακολούθηση καθώς οι επιδράσεις του Trabectedin Accord:

- μειώνονται (παραδείγματα είναι τα φάρμακα που περιέχουν ριφαμπικίνη (για βακτηριακές λοιμώξεις), φαινοβαρβιτάλη (για επιληψία) ή St.John's Wort (*Hypericum perforatum*, φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη)) ή
- αυξάνονται (παραδείγματα είναι φάρμακα που περιέχουν κετοκοναζόλη ή φλουκοναζόλη (για μυκητιασικές λοιμώξεις), ριτοναβίρη (για λοίμωξη από ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας [HIV]), κλαριθρομυκίνη (για βακτηριακές λοιμώξεις), απρεπιτάντη (για πρόληψη της ναυτίας και του εμετού), κυκλοσπορίνη (αναστέλλει το αμυντικό σύστημα του σώματος) ή βεραπαμίλη (για υψηλή αρτηριακή πίεση και καρδιακές παθήσεις)).

Ως εκ τούτου, η χρήση οποιωνδήποτε από αυτά τα φάρμακα μαζί με το Trabectedin Accord θα πρέπει να αποφεύγεται, εάν είναι δυνατόν.

Εάν σας χορηγηθεί Trabectedin Accord ή ο συνδυασμός Trabectedin Accord+PLD μαζί με φάρμακο το οποίο μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο ήπαρ ή στους μύες (ραβδομυόλυση), μπορεί να χρειαστείτε στενή παρακολούθηση, καθώς μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος βλάβης στο ήπαρ ή στους μύες. Τα φάρμακα που περιέχουν στατίνες (για μείωση των επιπέδων χοληστερόλης και πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου) είναι παράδειγμα φαρμάκων που μπορεί να προκαλέσουν μυϊκή βλάβη.

### **Το Trabectedin Accord με οινοπνευματώδη**

Πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση οινοπνευματώδων κατά τη διάρκεια θεραπείας με Trabectedin Accord καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο ήπαρ.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

#### Κύηση

Το Trabectedin Accord δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκείς αντισυλληπτικές προφυλάξεις όταν λαμβάνουν Trabectedin Accord και για 3 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας.

Εάν σημειωθεί εγκυμοσύνη, πρέπει να ενημερώσετε άμεσα τον γιατρό σας και συνιστάται γενετική καθοδήγηση καθώς το Trabectedin Accord μπορεί να προκαλέσει γενετικές βλάβες.

#### Θηλασμός

Το Trabectedin Accord δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που θηλάζουν. Ως εκ τούτου πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό πριν την έναρξη της θεραπείας σας και δεν πρέπει να ξεκινήσετε θηλασμό ξανά μέχρι να επιβεβαιώσει ο γιατρός σας ότι είναι ασφαλές να το πράξετε.

#### Γονιμότητα

Πρέπει να χρησιμοποιούνται επαρκείς αντισυλληπτικές προφυλάξεις από άνδρες σε γόνιμη ηλικία όταν λαμβάνεται Trabectedin Accord και για 5 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αναζητήσουν πληροφορίες για τη διατήρηση ωαρίων ή σπέρματος πριν τη θεραπεία εξαιτίας του κινδύνου μη αναστρέψιμης στειρότητας λόγω της θεραπείας με Trabectedin Accord.

Η γενετική καθοδήγηση συνιστάται επίσης για ασθενείς που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδιά μετά τη θεραπεία.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Trabectedin Accord μπορεί να αισθάνεστε κουρασμένος και να νιώθετε απώλεια δύναμης. Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθάνεστε οποιεσδήποτε από αυτές τις παρενέργειες.

### **Το Trabectedin Accord περιέχει κάλιο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά φιαλίδιο, και μπορεί επομένως να θεωρείται ουσιαστικά «ελεύθερο καλίου».

### 3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Trabectedin Accord

Το Trabectedin Accord χορηγείται σε εσάς υπό την επίβλεψη γιατρού έμπειρου στη χρήση χημειοθεραπείας. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από εξειδικευμένους ογκολόγους ή άλλους επαγγελματίες υγείας που ειδικεύονται στη χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων.

Για τη θεραπεία σαρκώματος μαλακών μορίων, η συνήθης δόση είναι 1,5 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος. Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί προσεκτικά και θα αποφασίσει την καταλληλότερη δοσολογία Trabectedin Accord για εσάς. Η συνιστώμενη δόση σε Ιάπωνες ασθενείς είναι χαμηλότερη από τη συνήθη δόση για όλες τις υπόλοιπες φυλές και είναι 1,2 mg/m<sup>2</sup> εμβαδού επιφάνειας σώματος.

Για τη θεραπεία καρκίνου των ωοθηκών, η συνήθης δόση είναι 1,1 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος μετά τη χορήγηση 30 mg/m<sup>2</sup> εμβαδού επιφάνειας σώματος της PLD.

Πριν σας χορηγηθεί το Trabectedin Accord, προηγείται ανασύσταση και αραίωσή του για ενδοφλέβια χρήση. Κάθε φορά που σας χορηγείται Trabectedin Accord για τη θεραπεία σαρκώματος μαλακών μορίων, χρειάζεται περίπου 24 ώρες ώστε να εισαχθεί ολόκληρο το διάλυμα στο αίμα σας. Χρειάζεται 3 ώρες για τη θεραπεία καρκίνου των ωοθηκών.

Για την αποφυγή ερεθισμού στη θέση ένεσης, συνιστάται η χορήγηση του Trabectedin Accord σε εσάς μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής.

Θα σας χορηγείται φάρμακο πριν και όταν απαιτείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trabectedin Accord για την προστασία του ήπατός σας και τη μείωση του κινδύνου παρενεργειών όπως αίσθημα ασθένειας (ναυτία) και έμετος.

Η έγχυση χορηγείται σε εσάς κάθε 3 εβδομάδες, μολονότι μερικές φορές ο γιατρός σας μπορεί να συστήνει καθυστερήσεις των δόσεων ώστε να διασφαλίσει ότι λαμβάνετε την πιο ενδεδειγμένη δόση του Trabectedin Accord.

Η διάρκεια ολόκληρης της περιόδου θεραπείας θα εξαρτάται από την εξέλιξή σας και από το πόσο καλά αισθάνεστε. Ο γιατρός σας θα σας αναφέρει πόσο χρόνο μπορεί να διαρκέσει η θεραπεία σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο ή ο συνδυασμός του με PLD μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν δεν γνωρίζετε τι είναι οι παρακάτω παρενέργειες, θα πρέπει να ζητήσετε από τον γιατρό σας να τις εξηγήσει σε εσάς με περισσότερες λεπτομέρειες.

Σοβαρές παρενέργειες οι οποίες προκαλούνται από τη θεραπεία με Trabectedin Accord:

*Πολύ συχνές: εμφανίζονται τουλάχιστον σε 1 στα 10 άτομα*

- Μπορεί να έχετε αυξημένα επίπεδα της κίτρινης χρωστικής χολερυθρίνης στο αίμα το οποίο μπορεί να προκαλέσει ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος, των βλεννογόνων και των οφθαλμών).
- Ο γιατρός σας θα ζητήσει συνήθεις αιματολογικές εξετάσεις για την ανίχνευση οιονδήποτε ανωμαλιών στο αίμα.

*Συχνές: εμφανίζονται το πολύ σε 1 στα 10 άτομα*

- Μπορεί επίσης να παρουσιάσετε λοιμώξεις του αίματος (σηψαιμία), αν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι ιδιαίτερα εκτεθειμένο. *Αν εμφανίσετε πυρετό, θα πρέπει να αναζητήσετε αμέσως ιατρική φροντίδα.*
- Μπορεί να αισθανθείτε επίσης πόνο στους μύες (μυαλγία). Μπορεί να υπάρχει επίσης βλάβη στα νεύρα σας η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκό πόνο, αδυναμία και μούδιασμα. Μπορεί να παρουσιάσετε καθολικό οίδημα ή οίδημα των άκρων και αίσθημα κίνησης στο δέρμα.
- Μπορεί να έχετε αντίδραση στη θέση ένεσης. Μπορεί να παρουσιαστεί διαρροή από τη φλέβα κατά τη χορήγηση της έγχυσης του Trabectedin Accord. Αυτό οδηγεί σε βλάβη και θάνατο των ιστικών κυττάρων σας γύρω από τη θέση έγχυσης (νέκρωση ιστών, βλ. επίσης παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»), που μπορεί να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση.
- Μπορεί να παρουσιάσετε αλλεργική αντίδραση. Σε αυτήν την περίπτωση, μπορεί να εμφανίσετε πυρετό, δυσκολία στην αναπνοή, ερυθρότητα ή έξαψη του δέρματος ή εξάνθημα, αίσθημα αναγούλας (ναυτία) ή αναγούλα (έμετος).
- Όταν το Trabectedin Accord χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με PLD, μπορεί να παρουσιάσετε συγκοπή η οποία ονομάζεται επίσης λιποθυμία. Επιπλέον, μπορεί να νιώσετε ότι η καρδιά σας χτυπά πολύ δυνατά ή πολύ γρήγορα στο στήθος σας (αίσθημα παλμών), να παρουσιάσετε αδυναμία στις κοιλίες, τους κύριους θαλάμους άντλησης της καρδιάς (δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας) ή αιφνίδιο αποκλεισμό πνευμονικής αρτηρίας (πνευμονική εμβολή).

*Όχι συχνές: ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στους 100 ανθρώπους*

- Ενδέχεται να αισθανθείτε σοβαρά μυϊκά άλγη και πόνο, ακαμψία και μυϊκή αδυναμία. Μπορεί επίσης να εμφανίσετε σκουρόχρωμα ούρα. Όλα όσα περιγράψαμε προηγουμένως, θα μπορούσαν να είναι ένδειξη βλάβης στους μύες σας (ραβδομυόλυση).
- Ο ιατρός σας σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειάζεται αιματολογικές εξετάσεις για την αποφυγή εμφάνισης μυϊκής βλάβης (ραβδομυόλυση). Σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. *Εάν αισθανθείτε σοβαρό μυϊκό πόνο ή αδυναμία, θα πρέπει να αναζητήσετε αμέσως ιατρική φροντίδα.*
- Μπορεί να εμφανίσετε δυσκολία στην αναπνοή, ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, μειωμένη παραγωγή ούρων, απότομη αλλαγή στην ψυχική κατάσταση, περιοχές διάστικτου δέρματος, εξαιρετικά χαμηλή αρτηριακή πίεση που σχετίζεται με μη φυσιολογικά αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων (μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων). Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα ή σημεία, **αναζητήστε αμέσως ιατρική φροντίδα.**
- Μπορεί να παρουσιάσετε μη φυσιολογική συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες, η οποία οδηγεί σε διόγκωση (πνευμονικό οίδημα).
- Μπορεί να παρατηρήσετε ανεξήγητο μερικό ή γενικό πρήξιμο (οίδημα), με πιθανό αίσθημα λιποθυμίας, ζάλη ή δίψα (χαμηλή αρτηριακή πίεση). Θα μπορούσε να αποτελεί σημείο μιας κατάστασης (σύνδρομο τριχοειδούς διάχυσης) η οποία μπορεί να προκαλέσει υπερβολική συσσώρευση υγρών στους ιστούς σας. Αν εμφανίσετε τα παραπάνω συμπτώματα ή σημεία, **αναζητήστε αμέσως ιατρική φροντίδα.**
- Μπορεί να παρατηρήσετε εκροή της έγχυσης του Trabectedin Accord από τη φλέβα σας (εξαγγείωση) ενόσω σας χορηγείται το φάρμακο. Έπειτα, θα παρατηρήσετε ερυθρότητα, διόγκωση, κνησμό και ενόχληση στη θέση ένεσης. Εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ή σημεία, **ενημερώστε αμέσως τον νοσοκόμο ή τον γιατρό σας.**

Αυτή η κατάσταση θα μπορούσε να οδηγήσει σε βλάβη και θάνατο των κυττάρων των ιστών σας γύρω από τη θέση ένεσης (νέκρωση των ιστών) που ενδέχεται να απαιτεί εγχείρηση.

Μερικά από τα συμπτώματα ή σημεία της εξαγγείωσης μπορεί να μην είναι ορατά για αρκετές ώρες μετά από την εμφάνισή τους. Ενδέχεται να υπάρχουν φλύκταινες, απολέπιση και σκούρο χρώμα του δέρματος γύρω από τη θέση έγχυσης. Μπορεί να περάσουν λίγες ημέρες για να γίνει ορατή η πλήρης έκταση της ιστικής βλάβης. Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα ή σημεία που περιγράφονται προηγουμένως, **αναζητήστε αμέσως ιατρική φροντίδα.**

*Σπάνιες: ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στους 1.000 ανθρώπους*

- Μπορεί να εμφανίσετε κιτρίνισμα του δέρματός σας και των βολβών των οφθαλμών σας (ίκτερος), πόνο στην άνω δεξιά περιοχή της κοιλιάς σας, ναυτία, έμετο, γενική αίσθηση αδιαθεσίας, δυσκολία στη συγκέντρωση, αποπροσανατολισμό ή σύγχυση, υπνηλία. Αυτά τα σημεία θα μπορούσαν να είναι ενδεικτικά της αδυναμίας του ήπατος να λειτουργήσει κανονικά. Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα ή σημεία που περιγράφονται προηγουμένως, **αναζητήστε αμέσως ιατρική φροντίδα.**

Άλλες λιγότερο σοβαρές παρενέργειες:

*Πολύ συχνές: εμφανίζονται τουλάχιστον σε 1 στα 10 άτομα*

- Μπορεί να:
  - αισθάνεστε κουρασμένος
  - αισθάνεστε δυσκολία στην αναπνοή και βήχα
  - αισθάνεστε πόνο στην πλάτη
  - αισθάνεστε συσσώρευση υγρών στο σώμα (οίδημα)
  - παρουσιάζετε μώλωπες ευκολότερα
  - παρουσιάζετε ρινορραγίες
  - είστε πιο επιρρεπής στις λοιμώξεις. Μια λοίμωξη θα μπορούσε επίσης να σας αυξήσει τη θερμοκρασία (πυρετός).

*Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να αναζητήσετε αμέσως ιατρική φροντίδα.*

- Μπορεί επίσης να παρουσιάσετε ορισμένα πεπτικά συμπτώματα όπως απώλεια όρεξης, αδιαθεσία (ναυτία) ή έμετο, κοιλιακό άλγος, διάρροια ή δυσκοιλιότητα. *Εάν αισθάνεστε ακόμη αδιαθεσία, έμετο ή δεν μπορείτε να πιείτε υγρά και επομένως παράγετε λιγότερα ούρα, παρά τη χορήγηση φαρμάκων ενάντια στην αδιαθεσία αυτή, θα πρέπει να αναζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια.*
- Μπορεί να αισθανθείτε πονοκέφαλο.
- Όταν το Trabectedin Accord χρησιμοποιείται με PLD, μπορεί να παρουσιάσετε φλεγμονή του βλεννογόνου ως ερυθρότητα στο εσωτερικό του στόματος που οδηγεί σε επώδυνα έλκη και πληγές στο στόμα (στοματίτιδα) ή ως φλεγμονή της γαστρεντερικής οδού.
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό Trabectedin Accord με PLD για τη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών μπορεί να παρουσιάσουν το σύνδρομο άκρας χείρας και άκρου πόδα. Μπορεί να εμφανίζεται ως ερυθρό δέρμα στις παλάμες, στα δάκτυλα, και στα πέλματα των ποδιών τα οποία αργότερα μπορεί να πρηστούν και να αποκτήσουν ιώδες χρώμα. Οι αλλοιώσεις μπορεί είτε να ξηρανθούν και να παρατηρηθεί απολέπιση, είτε να παρουσιάσουν φλύκταινες με εξέλκωση.

*Συχνές: εμφανίζονται το πολύ σε 1 στα 10 άτομα*

- Μπορεί να παρουσιάσετε απώλεια υγρών του σώματος, απώλεια βάρους, διαταραχή της πέψης και μεταβολή στην αίσθηση της γεύσης.
- Μπορεί να έχετε απώλεια μαλλιών (αλωπεκία).
- Μπορεί επίσης να παρουσιάσετε ζάλη, χαμηλή αρτηριακή πίεση και έξαψη ή εξάνθημα στο δέρμα.
- Υψηλότερη μελάγχρωση του δέρματος μπορεί να παρουσιάσουν οι ασθενείς που λαμβάνουν Trabectedin Accord με PLD για τη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών.
- Μπορεί να αισθανθείτε πόνο στις αρθρώσεις.
- Μπορεί να αντιμετωπίσετε προβλήματα στον ύπνο.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να

βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Trabectedin Accord**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Πληροφορίες για τη σταθερότητα εν χρήσει των ανασυσταμένων και των αραιωμένων διαλυμάτων περιλαμβάνονται στην παράγραφο για γιατρούς και επαγγελματίες υγείας.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια μετά την ανασύσταση ή αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Trabectedin Accord**

- Η δραστική ουσία είναι η τραβεκτεδίνη.  
Trabectedin Accord 0,25 mg: κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 0,25 mg τραβεκτεδίνης.  
Trabectedin Accord 1 mg: κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 1 mg τραβεκτεδίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, φωσφορικό κάλιο δισόξινο, φωσφορικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και υδροξείδιο του καλίου (για ρύθμιση του pH).

### **Εμφάνιση του Trabectedin Accord και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Trabectedin Accord είναι κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Η κόνις έχει λευκό έως υπόλευκο χρώμα και περιέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο.

Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο είτε 0,25 mg είτε 1 mg τραβεκτεδίνης.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

#### **Παρασκευαστές**

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

**H**

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

**H**

Accord Healthcare Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
64ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών Λαμίας, 32009, Ελλάδα

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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.  
Τηλ.: +34 93 301 00 64

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

**Οδηγίες για χρήση – παρασκευή, χειρισμός και απόρριψη**

Πρέπει να ακολουθούνται κατάλληλες διαδικασίες για ενδεδειγμένο χειρισμό και απόρριψη των κυτταροτοξικών φαρμάκων. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για κυτταροτοξικά φάρμακα.

Θα πρέπει να έχετε λάβει εκπαίδευση για τις ορθές τεχνικές για ανασύσταση και αραιώση του Trabectedin Accord ή του συνδυασμού του με PLD και θα πρέπει να φοράτε προστατευτικό ρουχισμό περιλαμβανομένων μάσκας, γυαλιών και γαντιών κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και της αραιώσης. Η τυχαία επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τους βλεννογόνους πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με άφθονη ποσότητα νερού. Δεν πρέπει να χειρίζεστε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος.

Προετοιμασία για ενδοφλέβια έγχυση

Το Trabectedin Accord πρέπει να υποβάλλεται σε ανασύσταση και περαιτέρω αραιώση πριν την έγχυση (βλ. επίσης παράγραφο 3). Πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλες άσηπτες τεχνικές.

Το Trabectedin Accord δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μίγμα με άλλα φάρμακα στην ίδια έγχυση εκτός από το διαλυτικό μέσο. Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ του Trabectedin Accord και γυάλινων φιαλών τύπου I, των σάκκων και των εξαρτημάτων από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) και πολυαιθυλένιο (PE), περιεκτών από πολυισοπρένιο και εμφυτεύσιμων συστημάτων αγγειακής πρόσβασης από τιτάνιο.

Όταν το Trabectedin Accord χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με PLD, η ενδοφλέβια γραμμή θα πρέπει να υποβάλλεται σε καλή πλύση με 50 mg/ml (5%) διάλυμα γλυκόζης για έγχυση μετά τη χορήγηση

PLD και πριν τη χορήγηση Trabectedin Accord. Η χρήση οποιουδήποτε διαλύματος άλλου εκτός από 50 mg/ml (5%) διάλυμα γλυκόζης για έγχυση μπορεί να προκαλέσει καθίζηση της PLD. (Βλ. επίσης Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της PLD για ειδικές οδηγίες χειρισμού).

#### *Οδηγίες για ανασύσταση*

*Trabectedin Accord 0,25 mg:* Εγχύστε 5 ml αποστειρωμένου ύδωρ για ενέσιμα στο φιαλίδιο.

*Trabectedin Accord 1 mg:* Εγχύστε 20 ml αποστειρωμένου ύδωρ για ενέσιμα στο φιαλίδιο.

Χρησιμοποιείται σύριγγα για έγχυση της σωστής ποσότητας αποστειρωμένου ύδωρ για ενέσιμα στο φιαλίδιο. Αναδεύστε το φιαλίδιο μέχρι την πλήρη αραιώση. Το ανασυσταμένο διάλυμα που προκύπτει είναι διαυγές, άχρωμο ή ελαφρά υποκίτρινο διάλυμα, ουσιαστικά χωρίς ορατά σωματίδια.

Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει 0,05 mg/ml τραβεκτεδίνης. Απαιτεί περαιτέρω αραιώση και προορίζεται μόνο για μία χρήση.

#### *Οδηγίες για αραιώση*

Αραιώστε το ανασυσταμένο διάλυμα με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση ή διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) για έγχυση. Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο ως ακολούθως:

$$\text{Όγκος (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{μεμονωμένη δόση (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Επιφάνεια Σώματος

Αντλήστε την ενδεδειγμένη ποσότητα ανασυσταμένου διαλύματος από το φιαλίδιο. Εάν η ενδοφλέβια χορήγηση πρόκειται να πραγματοποιηθεί μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής, προσθέστε το ανασυσταμένο διάλυμα σε σάκκο έγχυσης ο οποίος περιέχει  $\geq 50$  ml διαλυτικού μέσου (διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση ή διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) για έγχυση), ενώ η συγκέντρωση τραβεκτεδίνης στο διάλυμα έγχυσης είναι  $\leq 0,030$  mg/ml.

Εάν δεν είναι εύκολη η πρόσβαση σε κεντρική φλεβική γραμμή και πρέπει να χρησιμοποιηθεί περιφερική φλεβική γραμμή, προσθέστε το ανασυσταμένο διάλυμα σε σάκκο έγχυσης ο οποίος περιέχει  $\geq 1.000$  ml διαλυτικού μέσου (διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση ή διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) για έγχυση).

Επιθεωρήστε οπτικά το παρεντερικό διάλυμα για σωματίδια πριν την ενδοφλέβια χορήγηση. Μόλις παρασκευαστεί η έγχυση, θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως.

#### Σταθερότητα εν χρήσει των διαλυμάτων

##### *Ανασυσταμένο διάλυμα*

Παρουσιάστηκε χημική και φυσική σταθερότητα για 30 ώρες σε θερμοκρασία 20 °C έως 25 °C και 2 °C και 8 °C.

Από μικροβιολογική άποψη, το ανασυσταμένο διάλυμα θα πρέπει να αραιώνεται και να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν αραιωθεί και χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι εν χρήση χρόνοι αποθήκευσης και οι συνθήκες πριν τη χρήση του ανασυσταμένου διαλύματος αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν μπορεί φυσιολογικά να είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η ανασύσταση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και αξιόπιστα άσηπτες συνθήκες.

##### *Αραιωμένο διάλυμα*

Μετά την αραιώση, παρουσιάστηκε χημική και φυσική σταθερότητα για 30 ώρες σε θερμοκρασία έως 25 °C.

Από μικροβιολογική άποψη, εκτός εάν η μέθοδος αποσφράγισης/ανασύστασης/αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, για τους χρόνους και τις συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.