

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

Yondelis 1 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Yondelis 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.

Yondelis 1 mg

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 1 mg τραβεκτεδίνης.

Ένα ml ανασυσταμένου διαλύματος περιέχει 0,05 mg τραβεκτεδίνης.

Έκδοχα 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.

Λευκή έως υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Yondelis πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη χρήση χημειοθεραπείας. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από εξειδικευμένους ογκολόγους ή άλλους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης ειδικευμένους στη χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων.

Δοσολογία

Για τη θεραπεία του σαρκώματος των μαλακών μορίων, η συνιστώμενη δόση είναι 1,5 mg/m² επιφάνειας σώματος, η οποία χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση για 24 ώρες με διάστημα τριών εβδομάδων μεταξύ των κύκλων.

Για τη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών το Yondelis χορηγείται κάθε τρεις εβδομάδες ως 3ωρη έγχυση σε δόση 1,1 mg/m², αμέσως μετά από PLD 30 mg/m². Για να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο αντιδράσεων από την έγχυση 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 χρονική διάρκεια 1 ώρας (βλέπε 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 Yondelis (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 Yondelis:

- 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 (βλέπε παρακάτω). Παράγοντες διέγερσης αποικιών μπορούν να χορηγούνται για αιματολογική τοξικότητα σύμφωνα με την τοπική συνήθη πρακτική.

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

	Σάρκωμα μαλακών μορίων		Καρκίνος ωοθηκών	
	Yondelis	Yondelis	Yondelis	PLD
Εναρκτήρια δόση	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Πρώτη μείωση	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Δεύτερη μείωση	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

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. Το Yondelis 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 Yondelis 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 μελετών 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.

Ηπατική δυσλειτουργία

Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή και μπορεί να απαιτούνται ρυθμίσεις της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία 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 Yondelis. Οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Yondelis καθώς μπορεί να ενδείκνυται 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 Yondelis 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 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

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς θα πρέπει να πληρούν ειδικά κριτήρια ως προς τις παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας για να αρχίσουν θεραπεία με Yondelis. Καθώς η συστηματική έκθεση στην τραβεκτεδίνη κατά μέσο όρο περίπου διπλασιάζεται (βλ. παράγραφο 5.2) λόγω ηπατικής δυσλειτουργίας και επομένως μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος τοξικότητας, 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 Yondelis 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 Yondelis. 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 Yondelis δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με αριθμό ουδετεροφίλων αναφοράς μικρότερο από 1.500 κύτταρα/mm³ και αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από 100.000 κύτταρα/mm³. Εάν παρατηρηθεί σοβαρή ουδετεροπενία (ANC < 500 κύτταρα/mm³) που διαρκεί περισσότερες από 5 ημέρες ή συνοδεύεται με την εμφάνιση πυρετού ή λοίμωξης, συστήνεται η μείωση των δόσεων (βλέπε ενότητα 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 Yondelis 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 Yondelis 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 της θέσης ένεσης

Συνιστάται εντόνως η χρήση κεντρικής φλεβικής πρόσβασης (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν δυνητικώς σοβαρή αντίδραση της θέσης 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/m², 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 κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) που μειώνεται κάτω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού (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 τριχοειδούς διάχυσης (CLS)

Περιπτώσεις Συνδρόμου τριχοειδούς διάχυσης (Capillary Leak Syndrome, 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 επαναξιολογήσει 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 Yondelis 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 πληροφορηθούν άμεσα τον θεράποντα ιατρό εάν σημειωθεί εγκυμοσύνη (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, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο καλίου».

Βλέπε 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 κετοκοναζόλη και ριφαμπικίνη, αντίστοιχα.

Όταν η κετοκοναζόλη 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 κετοκοναζόλη, φλουκοναζόλη, 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-gp. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του P-gp, 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 εγκυμοσύνη. Ωστόσο, με βάση τον γνωστό μηχανισμό δράσης της, η τραβεκτεδίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές γεννητικές ανωμαλίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η τραβεκτεδίνη διήλθε από τον πλακούντα όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους σε κατάσταση εγκυμοσύνης. Η τραβεκτεδίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν συμβεί εγκυμοσύνη 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 εγκυμοσύνης, οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά στα νεογέννητα.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

Εάν σημειωθεί εγκυμοσύνη 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 Yondelis.

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 Yondelis 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, θρομβοκυτταροπενία, 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 ραβδομύωση.

Περίληψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε πίνακα

Το παρακάτω προφίλ ασφάλειας του Yondelis 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 Yondelis σε κάθε ένδειξη. Έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο ανεπιθύμητες ενέργειες όσο και εργαστηριακές τιμές για παροχή συχνότητας.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότερες 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/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ουδετεροπενική λοίμωξη	Σηψαιμία	Σηπτικό σοκ	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία Θρομβοπενία Αναιμία Λευκοπενία	Εμπύρετη ουδετεροπενία		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Αφυδάτωση Υποκαλιαιμία		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη Δυσγευσία Περιφερική αισθητική νευροπάθεια Συγκοπή*		
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών* Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας*		
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση Έξαψη	Σύνδρομο τριχοειδούς διάχυσης	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια Βήχας	Πνευμονική εμβολή*	Πνευμονικό οίδημα	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος Ναυτία Έμετος Δυσκοιλιότητα Διάρροια Στοματίτιδα	Δυσπεψία		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση		Ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σύνδρομο παλαμο-πελματίας ερυθροδυσαισθησίας*	Εξάνθημα Αλωπεκία Υπέρχρωση δέρματος*		

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος	Αρθραλγία Μυαλγία	Ραβδομύλωση	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση Πυρεξία Οίδημα Φλεγμονή βλεννογόνου*	Αντίδραση της θέσης ένεσης	Εξαγγείωση Νέκρωση μαλακών μοριών	
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Μειωμένη λευκοματίνη αίματος	Μειωμένο σωματικό βάρος		

* Ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου μόνο σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων από την ET743-OVA-301, μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης 3 σε 672 ασθενείς που έλαβαν είτε τραβεκτεδίνη (1,1 mg/m²) και PLD (30 mg /m²) κάθε 3 εβδομάδες ή PLD (50 mg /m²) κάθε 4 εβδομάδες. Επιπλέον, από τη μελέτη ET743-OVC-3006 στην οποία συμμετείχαν 576 ασθενείς που έλαβαν είτε PLD (30 mg/m²) ακολουθούμενο από τραβεκτεδίνη (1,1 mg/m²) κάθε 3 εβδομάδες ή μόνο PLD (50 mg/m²) κάθε 4 εβδομάδες.

Στην ομάδα της ET743-OVA-301 Yondelis + PLD, οι μη λευκοί (κυρίως asiάτες) 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 συχνότητες 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 αιμοποιητικού 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.

Θρομβοκυτταροπενία:

Συμβάματα αιμορραγίας που σχετίζονταν με θρομβοκυτταροπενία 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.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Αυξήσεις των AST/ALT:

Παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) και της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) βαθμού 3 σε 38% και 44% των ασθενών και αυξήσεις βαθμού 4 σε 3% και 7% των ασθενών αντίστοιχα. 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 χοληρυθρίνη 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 τριχοειδούς διάχυσης (CLS): Περιπτώσεις Συνδρόμου τριχοειδούς διάχυσης (Capillary Leak Syndrome, 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 οποιοσδήποτε 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 τυχαίοποιημένη 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/m² ως 24ωρη ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες ή στα 0,58 mg/m² 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 ζωντανό 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 σάρκωμα μαλακών μορίων (STS) (μελέτη ET743-SAR- 3002) καταδεικνύουν ότι μεταξύ των 903 ατόμων που αξιολογήθηκαν για ολική επιβίωση (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 λειομυοσάρκωμα και λιποσάρκωμα 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 III 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 ιφοσφαμίδη 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/m² μία φορά κάθε 3 εβδομάδες (q3wk 24-h)] και 193 ασθενείς στην ομάδα της δακαρβαζίνης (1 g/m² 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 <i>p</i>
Κύριο καταληκτικό σημείο	n=384	n=193		
Συνολική επιβίωση, n (%)	258 (67,2%)	123 (63,7%)	0,927 (0,748 - 1,150)	0,4920
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία	n=345	n=173		
PFS (μήνες, 95% ΔΕ)	4,2	1,5	0,55 (0,44, 0,70)	<0,0001
ORR, n (%), Λόγος πιθανοτήτων (95% ΔΕ)	34 (9,9%)	12 (6,9%)	1,47 (0,72, 3,2)	0,33
DOR (μήνες, 95% ΔΕ)	6,5	4,2	0,47 (0,17, 1,32)	0,14
CBR, n (%), Λόγος πιθανοτήτων (95% ΔΕ)	34,2%	18,5%	2,3 (1,45, 3,7)	<0,0002

Επιπρόσθετα δεδομένα αποτελεσματικότητας είναι διαθέσιμα από μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής χορήγησης, πολυκεντρική μελέτη φάσης II [JaricCTI-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 μεσεγχυματικό χονδροσάρκωμα (n=6) και το εξωσκελετικό σάρκωμα Ewing/PNET, το κυψελιδικό σάρκωμα μαλακών μορίων, και το σάρκωμα εκ διαυγών 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/m² που συνιστάται για τους Ιάπωνες ασθενείς [1,2 mg/m² 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 Yondelis/PLD σε υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών βασίζεται στην ET743-OVA-301, τυχαιοποιημένη φάσης 3 μελέτη 672 ασθενών που έλαβαν είτε τραβεκτεδίνη (1,1 mg/m²) και PLD (30 mg/m²) κάθε 3 εβδομάδες είτε PLD (50 mg/m²) 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

	Yondelis+PLD	PLD	Λόγος Κινδύνου/ Πιθανοτήτων	p-τιμή
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη				
Ανεξάρτητη ακτινολογική εξέταση, μετρήσιμη νόσος *	n=328	n=317		
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 ^α
12 μήνες ποσοστό PFS (95% CI) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Ανεξάρτητη ογκολογική εξέταση, όλοι οι τυχαιοποιημένοι	n=336	n=335		
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 ^α
Συνολική Επιβίωση (Τελική ανάλυση - n=522 συμβάματα)				
Όλοι οι τυχαιοποιημένοι	n=337	n=335		
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 ^α
Συνολική ανάλυση σε πληθυσμό ευαίσθητο στην πλατίνα (Τελική ανάλυση n=316 συμβάματα)				
	n=218	n=212		
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 ^α
Συνολικό Ποσοστό Απόκρισης (ORR)				
Ανεξάρτητη ακτινολογική εξέταση, όλοι οι τυχαιοποιημένοι	n=337	n=335		
ORR (95% CI) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^β

* Κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας

^α Έλεγχος log rank

^β Έλεγχος του Fisher

Με βάση ανεξάρτητη ογκολογική εξέταση, οι ασθενείς με διάστημα χωρίς πλατίνα (PFI) < 6 μήνες (35% στην ομάδα Yondelis+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 Yondelis+PLD και 63% στην ομάδα PLD), η διάμεσος PFS ήταν 9,7 μήνες στην ομάδα Yondelis+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 Yondelis+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 Yondelis 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 Yondelis+PLD έναντι της αποκλειστικής χρήσης PLD (όλοι τυχαίοι: 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 Yondelis+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 στο Yondelis (1,1 mg/m²) και στο PLD (30 mg/m²) κάθε 3 εβδομάδες ή στο PLD (50 mg/m²) 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 συνολική επιβίωση 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 καταναμημένο 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 (Independent Data Monitoring Committee – 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 το Yondelis+PLD. Στο αρχικό στάδιο τερματισμού της μελέτης, 9% (52/572 θεραπευτική αντιμετώπιση) των ατόμων διέκοψαν τη θεραπεία, 45% (260/576 τυχαίοι) διέκοψαν την παρακολούθηση και 54% (310/576 τυχαίοι) λογοκρίθηκαν από την αξιολόγηση συνολικής επιβίωσης, αποκλείοντας αξιόπιστες εκτιμήσεις καταληκτικών σημείων PFS και OS.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σύγκρισης του Yondelis+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/m² και 42 με 1,5 mg/m². Το Trabectedin χορηγήθηκε ως μια 24ωρη ενδοφλέβια έγχυση κάθε 21 ημέρες. Σαράντα ασθενείς αξιολογήθηκαν πλήρως ως προς την απόκριση. Παρατηρήθηκε μία μερική απόκριση (PR) κεντρικώς επιβεβαιωμένη: συνολικό ποσοστό απόκρισης (RR): 2,5%, διάστημα εμπιστοσύνης CI95% (0,1%-13,2%). Η PR αντιστοιχούσε σε έναν ασθενή με κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα. Η διάρκεια της απόκρισης ήταν 6,5 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν αποκρίσεις 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/m². Το φαρμακοκινητικό προφίλ της τραβεκτεδίνης είναι σύμφωνο με το μοντέλο πολλαπλών διαμερισμάτων.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η τραβεκτεδίνη παρουσιάζει υψηλό φαινόμενο όγκο κατανομής, σύμφωνο 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 m²).

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις της τραβεκτεδίνης στο πλάσμα που παρατηρήθηκαν στον ιαπωνικό πληθυσμό σε επίπεδο δόσης 1,2 mg/m² ήταν αντίστοιχες με εκείνες που ελήφθησαν στον μη ιαπωνικό δυτικό πληθυσμό σε δόση 1,5 mg/m².

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 ¹⁴C τραβεκτεδίνης δείχνει ότι η νεφρική δυσλειτουργία έχει μικρή επίδραση στην απομάκρυνση της τραβεκτεδίνης ή των μεταβολιτών της.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τραβεκτεδίνης αξιολογήθηκε σε 15 καρκινοπαθείς σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 0,58 έως 1,3 mg/m² 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 ηπατική δυσλειτουργία (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/m² (n=3) ή 0,9 mg/m² (n=3) σε σύγκριση με 9 ασθενείς με κανονική ηπατική λειτουργία κατόπιν χορήγησης μονής δόσης τραβεκτεδίνης 1,3 mg/m² (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_{max}) στο εύρος αυτών που παρατηρήθηκαν στην κλινική. Τα επίπεδα τραβεκτεδίνης στο πλάσμα που επιτεύχθηκαν ήταν 10,6 ± 5,4 (C_{max}), υψηλότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν σε ασθενείς μετά από έγχυση 1.500 µg/m² για 24 (C_{max} 1,8 ± 1,1 ng/ml) και παρόμοια με αυτά που επιτεύχθηκαν μετά από χορήγηση της ίδιας δόσης με 3ωρη έγχυση (C_{max} 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 ενδοφλεβίως μία μοναδική δόση 0,061 mg/kg ¹⁴C-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 Yondelis 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

60 μήνες.

Μετά την ανασύσταση

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

Μετά την αραιώση

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

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

Yondelis 0,25 mg

Άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με ελαστικό πώμα εισχώρησης από βουτύλιο επικαλυμμένο με σφραγίδα αλουμινίου flip-off που περιέχει 0,25 mg τραβεκτεδίνης.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Yondelis 1 mg

Άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με ελαστικό πώμα εισχώρησης από βουτύλιο επικαλυμμένο με σφραγίδα αλουμινίου flip-off που περιέχει 1 mg τραβεκτεδίνης.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία για ενδοφλέβια έγχυση

Το Yondelis 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 Yondelis. 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

Yondelis 0,25 mg

Κάθε φιαλίδιο το οποίο περιέχει 0,25 mg τραβεκτεδίνης υποβάλλεται σε ανασύσταση με 5 ml νερού 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 νερού 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 αραιώση και προορίζεται μόνο για εφάπαξ χρήση.

Yondelis 1 mg

Κάθε φιαλίδιο το οποίο περιέχει 1 mg τραβεκτεδίνης υποβάλλεται σε ανασύσταση με 20 ml νερού 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 νερού 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 αραιώση 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 ≥ 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 ≥ 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 Yondelis 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 του Yondelis 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

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Yondelis 0,25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Σεπτεμβρίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 03 Αυγούστου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. 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 παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: 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/ΕΚ 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 διεξαγάγει 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

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κυτίο – 0,25 mg φιαλίδιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Yondelis 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 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 των 0,25 mg τραβεκτεδίνης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και περαιτέρω αραιώση.
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

ΛΗΞΗ:

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

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/417/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

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

Yondelis 0,25 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τραβεκτεδίνη
IV χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot:

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

0,25 mg τραβεκτεδίνης

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κυτίο – 1 mg φιαλίδιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Yondelis 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 των 1 mg τραβεκτεδίνης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και περαιτέρω αραιώση.
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

ΛΗΞΗ:

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

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/417/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

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

Yondelis 1 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τραβεκτεδίνη
IV χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot:

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

1 mg τραβεκτεδίνης

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Yondelis 0,25 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Yondelis 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 Yondelis και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Yondelis
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Yondelis
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Yondelis
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Yondelis και ποια είναι η χρήση του

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

Το Yondelis 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 Yondelis 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 χρησιμοποιήσετε το Yondelis

Μην χρησιμοποιήσετε το Yondelis

- 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 Yondelis.

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

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν γνωρίζετε ή υποψιάζεστε ότι έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα πριν από την έναρξη θεραπείας με Yondelis:

- 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 Yondelis 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 (ραβδομύωση, βλ. παράγραφο 4).
- Εάν παρατηρήσετε διαρροή στη φλέβα σας κατά τη χορήγηση της έγχυσης του Yondelis. Η διαρροή μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη και θάνατο των ιστικών κυττάρων γύρω από τη θέση έγχυσης (νέκρωση ιστών, βλ. επίσης ενότητα 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 Yondelis δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών με παιδιατρικά σαρκώματα.

Άλλα φάρμακα και Yondelis

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

Δεν πρέπει να λάβετε Yondelis εάν θα λάβετε εμβόλιο για τον κίτρινο πυρετό και δε συστήνεται η χρήση Yondelis 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 Yondelis και ως εκ τούτου δε συστήνεται.

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

- 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 Yondelis θα πρέπει να αποφεύγεται, εάν είναι δυνατόν.

Εάν σας χορηγηθεί Yondelis ή ο συνδυασμός Yondelis+PLD μαζί με φάρμακο το οποίο μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο ήπαρ ή στους μύες (ραβδομυόλυση), μπορεί να χρειαστείτε στενή παρακολούθηση, καθώς μπορεί να υπάρξει 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 Yondelis με οινοπνευματώδη

Πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια θεραπείας με Yondelis καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο ήπαρ.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Κύηση

Το Yondelis 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 πάρετε αυτό το φάρμακο.

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

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

Θηλασμός

Το Yondelis 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 Yondelis 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 Yondelis.

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 Yondelis 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 Yondelis 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 Yondelis

Το Yondelis χορηγείται σε εσάς υπό την επίβλεψη γιατρού έμπειρου στη χρήση χημειοθεραπείας. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από εξειδικευμένους ογκολόγους ή άλλους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που ειδικεύονται στη χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων.

Για τη θεραπεία σαρκώματος μαλακών μορίων, η συνήθης δόση είναι 1,5 mg/m² επιφάνειας σώματος. Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί προσεκτικά και θα αποφασίσει την καταλληλότερη δοσολογία Yondelis για εσάς. Η συνιστώμενη δόση σε Ιάπωνες ασθενείς είναι χαμηλότερη από τη συνήθη δόση για όλες τις υπόλοιπες φυλές και είναι 1,2 mg/m² εμβαδού επιφάνειας σώματος.

Για τη θεραπεία καρκίνου των ωοθηκών, η συνήθης δόση είναι 1,1 mg/m² εμβαδού επιφάνειας σώματος μετά τη χορήγηση 30 mg/m² εμβαδού επιφάνειας σώματος της PLD.

Πριν χορηγηθεί σε εσάς Yondelis, προηγείται ανασύσταση και αραίωσή του για ενδοφλέβια χρήση. Κάθε φορά που σας χορηγείται Yondelis 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 Yondelis σε εσάς μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής.

Θα σας χορηγείται φάρμακο πριν και όταν απαιτείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Yondelis 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 Yondelis.

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 Yondelis:

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 ιατρός σας θα ζητήσει συνήθεις αιματολογικές εξετάσεις για την ανίχνευση οιασδήποτε ανωμαλίας 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 Yondelis. Αυτό οδηγεί σε βλάβη και θάνατο των ιστικών κυττάρων σας γύρω από τη θέση έγχυσης (νέκρωση ιστών, βλ. επίσης ενότητα 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 Yondelis 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 αφνίδιο 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 (ραβδομύωση).
- Ο ιατρός σας σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειάζεται αιματολογικές εξετάσεις για την αποφυγή εμφάνισης μυϊκής βλάβης (ραβδομύωση). 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 Yondelis 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 Yondelis 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 Yondelis με PLD για τη θεραπεία του καρκίνου των ωθηκών 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 ξηραθούν 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 Yondelis με PLD για τη θεραπεία του καρκίνου των ωθηκών.
- 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 Yondelis

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 ΛΗΞΗ. 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 του τομέα υγειονομικής περίθαλψης.

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 Yondelis

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

Εμφάνιση του Yondelis και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Yondelis 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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας.

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: <http://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 Yondelis 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 Yondelis πρέπει να υποβάλλεται σε ανασύσταση και περαιτέρω αραιώση πριν την έγχυση (βλέπε επίσης παράγραφο 3). Πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλες άσηπτες τεχνικές.

Το Yondelis δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μίγμα με άλλα φάρμακα στην ίδια έγχυση εκτός από το διαλυτικό μέσο. Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ του Yondelis 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 Yondelis 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 Yondelis. Η χρήση οποιουδήποτε διαλύματος άλλου εκτός από 50 mg/ml (5%) διάλυμα γλυκόζης για έγχυση μπορεί να προκαλέσει καθίζηση της PLD. (Βλέπε επίσης Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της PLD για ειδικές οδηγίες χειρισμού).

Οδηγίες για ανασύσταση

Yondelis 0,25 mg: Εγχύστε 5 ml αποστειρωμένου νερού για ενέσιμα στο φιαλίδιο.

Yondelis 1 mg: Εγχύστε 20 ml αποστειρωμένου νερού για ενέσιμα στο φιαλίδιο.

Χρησιμοποιείται σύριγγα για έγχυση της σωστής ποσότητας αποστειρωμένου νερού για ενέσιμα στο φιαλίδιο. Αναδεύστε το φιαλίδιο μέχρι την πλήρη αραίωση. 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 αραίωση και προορίζεται μόνο για μία χρήση.

Οδηγίες για αραίωση

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

Αφαιρέστε 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 ≥ 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 ≥ 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

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