

**ANNESS I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Trabectedin Accord 0.25 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trabectedin Accord 1 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

### **Trabectedin Accord 0.25 mg**

Kull kunjett ta' trab fih 0.25 mg ta' trabectedin.

mL wiehed ta' soluzzjoni rikostitwita fih 0.05 mg ta' trabectedin.

#### Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull kunjett ta' trab fih 2 mg ta' potassium u 0.1 g ta' sucrose.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

### **Trabectedin Accord 1 mg**

Kull kunjett ta' trab fih 1 mg ta' trabectedin.

mL wiehed ta' soluzzjoni rikostitwita fih 0.05 mg ta' trabectedin.

#### Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull kunjett ta' trab fih 8 mg ta' potassium u 0.4 g ta' sucrose.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat).

Trab abjad sa abjad jagħti fil-griz.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Trabectedin Accord huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'sarkoma avvanzata tat-tessuti rotob, wara li ma tkunx irnexxiet kura b'anthracyclini u ifosfamide, jew għal dawg li mhumx adattati biex jingħataw dawn il-mediċini. Dejta dwar l-effikaċja hija ibbażata l-aktar fuq pazjenti b'liposarkoma u lejomijosarkoma.

Trabectedin Accord flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin (PLD) huwa indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tal-ovarju li rkada sensitiv għall-platinum.

## 4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Trabectedin Accord għandu jingħata taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu tal-kimoterapija. L-użu tiegħu għandu jkun ristrett għal onkologi kkwalfikati jew professjonisti oħra fil-kura tas-saħħa speċjalizzati fl-ġħoti ta' sustanzi ċitotossiċi.

### Požologija

Għall-kura ta' sarkoma tat-tessut l-artab, id-doża rakkomandata hi ta' 1.5 mg/m<sup>2</sup> erja superficjali tal-ġisem, mogħtija bħala infużjoni ġol-vina fuq medda ta' 24 siegħa b'intervall ta' tliet ġimgħat bejn iċ-ċikli.

Għall-kura ta' kanċer tal-ovarju trabectedin jingħata kull tliet ġimgħat bħala infużjoni ta' 3 sigħat b'doża ta' 1.1 mg/m<sup>2</sup>, immedjatament wara PLD 30 mg/m<sup>2</sup>. Biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet għall-infużjoni ta' PLD, id-doża tal-bidu tingħata b'rata ta' mhux akar minn 1 mg/minuta. Jekk ma tkun osservata l-ebda reazzjoni għall-infużjoni, infużjonijiet sussegwenti ta' PLD jistgħu jingħataw fuq perjodu ta' siegħa (ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott [SmPC] ta' PLD għal pariri speċifiċi dwar l-ġħoti).

Il-pazjenti kollha għandhom jingħataw kortikosteroidi, eż. 20 mg ta' dexamethasone ġol-vina 30 minuta qabel PLD (waqt terapija kombinata) jew trabectedin (waqt monoterapija); mhux biss bħala profilassi antiemetika, iżda ukoll minħabba li tidher li tipprovdi effetti epatoprotettivi. Antiemetiċi addizzjonali jistgħu jingħataw skont il-htieġa.

Il-kriterji li ġejjin huma meħtieġa biex tkun tista' tingħata kura b'Trabectedin Accord:

- Għadd assolut ta' newtrofili (ANC)  $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- Għadd tal-plejtlits  $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- Bilirubin  $\leq$  limitu ta' fuq tan-normal (ULN)
- Alkaline phosphatase  $\leq 2.5 \times \text{ULN}$  (ikkonsidra izoenzimi tal-fwied 5-nucleotidase jew gamma glutamyl transpeptidase (GGT), jekk l-elevazzjoni tista' tkun ta' oriġini mill-ġħadam).
- Albumin  $\geq 25 \text{ g/l}$ .
- Alanine aminotransferase (ALT) u Aspartate aminotransferase (AST)  $\leq 2.5 \times \text{ULN}$
- Tneħħija tal-krejinina  $\geq 30 \text{ ml/min}$  (monoterapija), krejinina fis-serum  $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$  ( $\leq 132.6 \mu\text{mol/l}$ ) jew tneħħija tal-krejinina  $\geq 60 \text{ ml/min}$  (terapija kombinata)
- Creatine phosphokinase (CPK)  $\leq 2.5 \times \text{ULN}$
- Emoglobina  $\geq 9 \text{ g/dl}$

L-istess kriterji bħal t'hawn fuq iridu jintlaħqu qabel kura mill-ġdid. Altrimenti l-kura trid tkun ittardjata sa 3 ġimgħat sakemm il-kriterji jintlaħqu.

Monitoraġġ addizzjonali ta' parametriċi ematologiċi ta' bilirubin, alkaline phosphatase, aminotransferases u CPK għandu jittieħed kull ġimgħa waqt l-ewwel żewġ ċikli ta' terapija, u tal-anqas darba bejn trattamenti f'ċikli sussegwenti.

L-istess doża għandha tingħata għaċ-ċikli kollha kemm-il darba ma tintwera l-ebda tossiċità ta' grad 3-4 u li l-pazjent jissodisfa mill-ġdid il-kriterji ta' kura.

### *Aġġustamenti tad-doża waqt il-kura*

Qabel kura mill-ġdid, il-pazjenti jeħtieġu li jissodisfaw kriterji ta' riferiment fil-linja bażi kif imfissra hawn fuq. Jekk xi wieħed mir-reazzjonijiet li ġejjin iseħħu waqt kwalunkwe żmien bejn iċ-ċikli, id-doża jeħtieġ li tkun imnaqqsa livell wieħed, skont tabella 1 hawn taħt, għal ċikli sussegwenti.

- Newtropenija < 500/mm<sup>3</sup> li ddum għal aktar minn 5 ijiem jew li hi assoċjata ma' deni jew infezzjoni
- Tromboċitopenija < 25,000/mm<sup>3</sup>
- Żieda tal-bilirubin > ULN u/jew alkaline phosphatase > 2.5 x ULN
- Żieda fl-aminotransferases (AST jew ALT) > 2.5 x ULN (monoterapija) jew > 5 x ULN (terapija kombinata), li ma rkupratx sa jum 21
- Reazzjonijiet avversi oħra ta' grad 3 jew 4 (bħalma huma dardir, rimettar, gheja kbira)

Meta doża tkun giet imnaqqsa minhabba tossiċità, żieda tad-doża f'ċikli sussegwenti mhix rakkomandata. Jekk kwalunkwe minn dawn it-tossiċitajiet jerġgħu jiffaċċaw f'ċikli sussegwenti f'pazjent li qed juri benefiċċju kliniku, id-doża tista' tiġi mnaqqsa aktar (ara isfel). Fatturi li jistimulaw il-kolonji jistgħu jingħataw għal tossiċità ematoloġika skont il-prattika standard lokali.

**Tabella 1 Tabella tal-modifikazzjoni tad-doża għal Trabectedin Accord (bħala sustanza wahedha għas-sarkoma tat-tessut l-artab (STS) jew f'tahlita għall-kanċer tal-ovarju) u PLD**

|                  | Sarkoma tat-tessut l-artab | Kanċer tal-ovarji      |                      |
|------------------|----------------------------|------------------------|----------------------|
|                  | Trabectedin Accord         | Trabectedin Accord     | PLD                  |
| Doża tal-bidu    | 1.5 mg/m <sup>2</sup>      | 1.1 mg/m <sup>2</sup>  | 30 mg/m <sup>2</sup> |
| L-ewwel tnaqqis  | 1.2 mg/m <sup>2</sup>      | 0.9 mg/m <sup>2</sup>  | 25 mg/m <sup>2</sup> |
| It-tieni tnaqqis | 1 mg/m <sup>2</sup>        | 0.75 mg/m <sup>2</sup> | 20 mg/m <sup>2</sup> |

Ara l-SmPC ta' PLD għal tagħrif aktar dettaljat dwar l-aġġustamenti tad-doża ta' PLD.

Fil-każ li aktar tnaqqis fid-doża jkun meħtieġ, għandu jiġi kkunsidrat li titwaqqaf il-kura.

#### *Kemm iddum il-kura*

Fi provi kliniċi, m'hemm l-ebda limiti definiti minn qabel għan-numru ta' ċikli mogħtija. Il-kura tkomplet dment li kien hemm benefiċċju kliniku. Trabectedin ingħata għal 6 ċikli jew aktar f'29.5% u 52% tal-pazjenti kkurati bid-doża u skeda ta' monoterapija u ta' terapija kombinata rispettivament. Il-korsijiet ta' monoterapija u ta' terapija kombinata ntużaw għal sa 38 u 21 ċiklu rispettivament. L-ebda tossiċitajiet kumulattivi ma ġew osservati f'pazjenti kkurati b'ċikli multipli.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Trabectedin Accord m'għandux jintuża fi tfal b'sarkoma li għandhom inqas minn 18-il sena minhabba tħassib fl-effikaċja (ara 5.1 għal riżultati ta' studju ta' sarkoma fit-tfal).

#### *Anzjani*

Ma saru l-ebda studji speċifiċi f'persuni akbar fl-età. Total globali ta' 20% tal-1,164 pazjent fl-analizi ta' sigurtà integrata tal-provi kliniċi b'monoterapija kienu fuq il-65 sena. Minn 333 pazjent b'kanċer tal-ovarju li ngħataw trabectedin flimkien ma' PLD, 24% kellhom 65 sena jew aktar u 6% kellhom aktar minn 75 sena. L-ebda differenzi rilevanti fil-profil ta' sigurtà ma ntwerew f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Jidher li r-rata ta' tnehhija mill-plażma u l-volum ta' distribuzzjoni ta' trabectedin mhumix influwenzati mill-età. Għaldaqstant, aġġustamenti fid-doża bbażati biss fuq kriterji ta' età generalment mhumix rakkomandati.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Għandu jkun hemm attenzjoni speċjali u aġġustamenti fid-doża jistgħu jkunu meħtieġa f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied peress li espożizzjoni sistemika għal trabectedin tiżdied u r-riskju ta' epatotossiċità jista' jiżdied. Pazjenti b'livelli ta' bilirubin fis-serum għoljin fil-linja bażi m'għandhomx jiġu ttrattati b'Trabectedin Accord. Waqt it-trattament b'Trabectedin Accord, it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati peress li jistgħu jiġu indikati aġġustamenti fid-doża (ara Tabella 1 u sezzjoni 4.4).

### Indeboliment tal-kliewi

Ma sarux studji li inkludew pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi (rata ta' tnehhija tal-kreatinina < 30 ml/min għall-korsijiet ta' monoterapija, u < 60 ml/min għal terapija kombinata) ma sarux u għaldaqstant Trabectedin Accord m'għandux jintuża f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjoni 4.4). Meta tikkunsidra l-karatteristiċi tal-farmakokinetika ta' trabectedin (ara sezzjoni 5.2), l-ebda aġġustamenti fid-doża ma huma ġustifikati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif sa moderat.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għoti ġol-vini permezz ta' linja venuża ċentrali huwa rakkomandat bil-qawwa (ara sezzjonijiet 4.4 u 6.6).

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għal trabectedin jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Infezzjoni fl-istess hin serja jew mhux ikkontrollata
- Treddiġh (ara sezzjoni 4.6)
- Tehid flimkien ma' vaċċin tad-deni l-isfar (ara sezzjoni 4.4)

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Indeboliment tal-fwied

Il-pazjenti għandhom jissodisfaw kriterji speċifiċi fuq parametri tal-funzjoni tal-fwied biex tinbeda kura b'Trabectedin Accord. Peress li l-espożizzjoni sistemika għal trabectedin bħala medja bejn wieħed u ieħor tirdoppja (ara sezzjoni 5.2) jekk ikun hemm indeboliment tal-fwied u għaldaqstant ir-riskju ta' tossiċitajiet jista' jiżdied, pazjenti b'mard tal-fwied klinikament rilevanti, bħal epatite kronika attiva, għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib u d-doża aġġustata jekk meħtieġ. Pazjenti b'livelli ta' bilirubin fis-serum għoljin m'għandhomx jiġu ttrattati b'trabectedin (ara sezzjoni 4.2).

#### Indeboliment tal-kliewi

Ir-rata ta' tnehhija ta' kreatinina għandha tiġi ssorveljata qabel u wara l-kura. Korsijiet ta' Trabectedin Accord bħala monoterapija u bħala terapija kombinata m'għandhomx jintużaw f'pazjenti b'rata ta' tnehhija tal-kreatinina ta' < 30 ml/min u < 60 ml/min rispettivament (ara sezzjoni 4.2).

#### Newtropsenja u tromboċitopenija

Newtropsenja u tromboċitopenija fi gradi 3 u 4 assoċjati ma' terapija b'trabectedin gew irrappurtati b'mod komuni ħafna. Għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demem li jinkludu l-għadd divrenzjali u l-għadd tal-plejtlits għandu isiru fil-bidu, kull ġimgħa għall-ewwel żewġ ċikli u mbagħad darba bejn iċ-ċikli (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti li jiżviluppaw deni għandhom iffittxu attenzjoni medika minnufih. Jekk dan iseħh, terapija attiva t'apponi għandha tinbeda minnufih.

Trabectedin Accord m'għandux jingħata lil pazjenti b'għadd tan-newtrofili fil-linja bazi ta' inqas minn 1,500 ċellula/mm<sup>3</sup> u għadd tal-plejtlits ta' inqas minn 100,000 ċellula/mm<sup>3</sup>. Jekk ikun hemm newtropsenja severa (ANC < 500 ċellula/mm<sup>3</sup>) li ddum aktar minn ħamest ijiem jew assoċjata ma' deni jew infezzjoni, huwa rakkomandat li titnaqqas id-doża (ara sezzjoni 4.2).

### Tqalligh u rimettar

Profilassi antiemetika b'kortikosteroidi bħal dexamethasone għandha tingħata lill-pazienti kollha (ara sezzjoni 4.2).

### Rabdomijolisi u żidiet severi ta' CPK (> 5 x ULN)

Trabectedin m'għandux jintuża f'pazienti b'CPK > 2.5 x ULN (ara sezzjoni 4.2). Rabdomijolisi għet irrappurtata mhux komuni, ġeneralment assoċjata ma' majelotossicità, anormalitajiet severi tal-funzjoni tal-fwied u/jew kollass tal-kliewi jew ta' diversi organi flimkien. Għaldaqstant, CPK għandha tkun issorveljata mill-qrib meta pazjent ikollu xi wħud minn dawn it-tossicitajiet jew indeboliment fil-muskoli jew uġiġħ fil-muskoli. Jekk ikun hemm rabdomijolisi, miżuri ta' appoġġ bħalma huma idratazzjoni parenterali, alkalinizazzjoni tal-awrina u dijaliżi għandhom jinbdew fil-pront, kif indikati. Kura b'Trabectedin Accord għandha tieqaf sakemm il-pazjent jirkupra kompletament.

Wieħed għandu joqgħod attent jekk prodotti mediċinali assoċjati ma' rabdomijolisi (eż. statins), jingħataw flimkien ma' trabectedin, peress li r-riskju ta' rabdomijolisi jista' jiżdied.

### Anormalitajiet fit-Testijiet tal-Funzjoni tal-Fwied (LFT)

Żidiet akuti reversibbli f'aspartate aminotransferase (AST) u alanine aminotransferase (ALT) ġew irrappurtati fil-maġġoranza tal-pazienti. Trabectedin Accord m'għandux jintuża f'pazienti b'bilirubin għoli. Pazienti b'żidiet f'AST, ALT u alkaline phosphatase bejn iċ-ċikli jista' jkollhom bżonn ta' aġġustamenti fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

### Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

L-użu ta' aċċess ċentrali venuż huwa rakkomandat bil-qawwa (ara sezzjoni 4.2). Pazienti jistgħu jiżviluppaw reazzjoni potenzjalment severa fis-sit tal-injezzjoni meta trabectedin jingħata minn go linja venuża periferali

Tnixxija ta' trabectedin mill-vini tista' tikkawża nekrosi tat-tessuti li teħtieġ tindif minn kirurgu, skont kif isir is-soltu. M'hemmx antidotu speċifiku meta jkun hemm tnixxija ta' trabectedin.

### Reazzjonijiet Allergiċi

Matul esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrappurtati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, b'okkorrenza rari ħafna ta' riżultat fatali, f'assoċjazzjoni mal-ġhoti ta' trabectedine jew waħdu jew flimkien ma' PLD (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

### Disfunzjoni tal-Qalb

Il-pazienti għandhom jiġu mmonitorjati għal avvenimenti avversi relatati mal-qalb jew għal disfunzjoni mijokardijaka.

Għandha ssir valutazzjoni profonda tal-qalb inkluż determinazzjoni tal-frazzjoni tal-ħruġ ventrikolari tax-xellug (LVEF) permezz ta' ekokardjogramma jew sken ta' akkwizizzjoni multigated (MUGA, multigated acquisition scan) qabel il-bidu ta' trabectedin u f'intervalli ta' xahrejn sa 3 xhur wara dan sakemm jitwaqqaf trabectedin.

Pazienti bi LVEF ta' inqas mil-limitu t'isfel tan-normal (LVEF < LLN), qabel doża kumulattiva ta' anthracycline ta' > 300 mg/m<sup>2</sup>, li jkollhom > 65 sena, jew bi storja ta' marda kardjovaskulari (speċjalment f'dawk b'medikazzjoni kardijaka) jistgħu jkunu f'riskju miżjud ta' disfunzjoni tal-qalb meta jieħdu kura bi trabectedin bħala monoterapija jew flimkien ma' doxorubicin.

Għal pazjenti b'avvenimenti avversi tal-qalb ta' Grad 3 jew 4 li jindikaw kardjomijopatiya jew għal pazjenti b'LVEF li jonqos taħt l-LLN (ivvalutat jew bħala tnaqqis assolut ta' LVEF ta'  $\geq 15\%$  jew  $<LLN$  bi tnaqqis assolut ta'  $\geq 5\%$ ), trabectedin għandu jitwaqqaf.

#### Sindrome ta' Tnixxija Kapillari (CLS, Capillary Leak Syndrome)

Gew irrappurtati każijiet tas-Sindrome ta' Tnixxija Kapillari (CLS) bi trabectedin (inkluż każijiet b'riżultati fatali). Jekk jiżviluppaw sintomi possibbli ta' CLS, bħal edima mingħajr spjegazzjoni bi jew mingħajr pressjoni baxxa, it-tabib kuranti għandu jerga' jivvaluta l-livell ta' albumina fis-serum. Tnaqqis mgħaġġel fil-livell ta' albumina fis-serum jista' jkun indikattiv ta' CLS. Jekk tiġi kkonfermata dijanjosi ta' CLS wara li jiġu esklużi kawżi oħrajn, it-tabib kuranti għandu jwaqqaf trabectedin u jibda kura għal CLS skont il-linji gwidi istituzzjonali (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

#### Oħrajn

L-ġhoti ta' Trabectedin Accord flimkien ma' impedituri potenti tal-enzima CYP3A4 għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5). Jekk dan mhux possibbli, sorveljanza mill-qrib ta' tossicitajiet hija meħtieġa u tnaqqis fid-doża ta' trabectedin għandha tiġi kkunsidrata.

Wieħed għandu attent jekk jingħataw prodotti mediċinali assoċjati ma' epatotossicità flimkien ma' trabectedin, peress li r-riskju ta' epatotossicità jista' jiżdied.

L-użu ta' trabectedin flimkien ma' phenytoin jista' jnaqqas l-assorbiment ta' phenytoin u jwassal għal taħrix tal-konvulżjonijiet. L-ġhoti ta' trabectedin flimkien ma' phenytoin jew vaċċini ħajjin attenwati mhuwiex rakkomandat u hu speċifikament kontraindikata mal-vaċċin tad-deni tas-suffeġra (ara sezzjoni 4.3).

L-użu ta' trabectedin flimkien mal-alkoħol għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-perijodu ta' kura u sa 3 xhur wara t-trattament, u għandhom jinfurmaw lit-tabib kuranti immedjatament jekk ikun hemm tqala (ara s-sezzjoni 5.3). Irgħiel fl-età fertili għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul il-kura u 5 xhur wara l-kura (ara sezzjoni 4.6).

Din il-mediċina fiha ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mill-potassium'.

Ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' PLD għal aktar tagħrif dettaljat dwar twissijiet u prekawzjonijiet.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

#### Effetti ta' sustanzi oħra fuq trabectedin

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Peress li trabectedin huwa mmetabolizzat prinċipalment minn CYP3A4, il-koncentrazzjonijiet ta' trabectedin fil-plasma huma probabbli li jiždiedu f'pazjenti li jingħataw fl-istess hin mediċini li jinibixxu b'mod qawwi l-attività ta' dan l-isoenzim. Bl-istess mod, il-ko-amministrazzjoni ta' trabectedin ma' indutturi qawwjin ta' CYP3A4 tista' żżid l-eliminazzjoni metabolika ta' trabectedin. Żewġ studji ta' fażi I ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra in vivo kkonfermaw tendenzi għal espożizzjonijiet miżjudin jew imnaqqs ta' trabectedin meta mogħtija ma' ketoconazole u rifampicin, rispettivament.

Meta ketoconazole ingħata fl-istess hin ma' trabectedin, l-esponiment fil-plasma ta' trabectedin żdied b'madwar 21% għal  $C_{max}$  u 66% għall-AUC, iżda ma ġie identifikat ebda tħassib ġdid dwar is-sigurtà. Hemm bżonn ta' monitoraġġ mill-qrib tat-tossicitajiet f'pazjenti li jingħataw trabectedin

f'kombinazzjoni ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż. ketoconazole, fluconazole, ritonavir, clarithromycin jew aprepitant orali) u kombinazzjonijiet bħal dawn għandhom jiġu evitati jekk ikun possibbli. Jekk ikunu meħtieġa kombinazzjonijiet bħal dawn, għandhom jiġu applikati aġġustamenti xierqa għad-doża fil-każ ta' tossiċitajiet (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Meta rifampicin ingħata flimkien ma' trabectedin, dan wassal għal espożizzjoni mnaqqsa ta' trabectedin fil-plasma b'madwar 22% għal  $C_{max}$  u 31% għall-AUC. Għaldaqstant, l-użu flimkien ta' trabectedin ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., rifampicin, phenobarbital, Saint John's Wort) għandu jiġi evitat kemm jista' jkun (ara sezzjoni 4.4).

Konsum ta' alkoħol għandu jiġi evitat waqt kura bi trabectedin minhabba l-epatotossicità ta' dan il-prodott mediċinali (ara sezzjoni 4.4).

Dejta ta' qabel l-użu kliniku wera li trabectedin huwa sottostrat għal P-gp. L-ġhoti flimkien ta' impedituri ta' P-gp, eż. cyclosporine u verapamil, jistgħu jbiddu l-firxa u/jew l-eliminazzjoni ta' trabectedin. Ir-rilevanza ta' din l-interazzjoni eż. tossicità tas-sistema nervuża ċentrali (SNĊ) ma' gietx stabbilita. Kawtela hija meħtieġa f' sitwazzjonijiet bħal dawn.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

M'hemmx dejta suffiċjenti dwar l-użu f'nisa tqal. Madankollu, skont il-mekkaniżmu tal-azzjoni magħrufa tiegħu, trabectedin jista' jikkaguna difetti serji fil-wild meta jingħata waqt it-tqala. Trabectedin qasam il-plaċenta meta ngħata lil firien tqal. Trabectedin m'għandux jintuża waqt it-tqala. Jekk toħroġ tqila waqt il-kura, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar ir-riskju potenzjali għal-fetu (ara sezzjoni 5.3) u tiġi ssorveljata bir-reqqa. Jekk trabectedin jintuża fl-aħħar tat-tqala, reazzjonijiet avversi potenzjali għandhom jiġu ssorveljati bir-reqqa fit-trabi tat-twelid.

### *Nisa li jistgħu joħorġu tqal*

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa 3 xhur wara t-trattament, u għandhom jinfurmaw lit-tabib kuranti immedjatament jekk ikun hemm tqala (ara sezzjoni 5.3).

Jekk isseħħ tqala matul il-kura, għandha tiġi kkunsidrata l-possibilità ta' parir ġenetiku.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk trabectedin jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. It-tneħħija ta' trabectedin fil-halib ma gietx studjata fl-animali. It-treddigh huwa kontra-indikat waqt il-kura u għal 3 xhur wara li tintemm il-kura (ara sezzjoni 4.3).

### Fertilità

Irgiel f'età fertili għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura u 5 xhur wara l-kura (ara sezzjoni 4.4).

Trabectedin jista' jkollu effetti ġenotossiċi. Għandu jiġi mfittex parir fuq il-konservazzjoni tal-ovuli jew tal-isperma qabel il-kura minhabba l-possibilità ta' infertilità irreversibbli minhabba terapija b'Trabectedin Accord.

Konsultazzjoni ġenetika għandha tkun rakkomandata għal pazjenti li jixtiequ li jkollhom it-tfal wara t-terapija.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, gheja kbira u/jew astenija ġew irrappurtati f'pazjenti li qed jinghataw trabectedin. Pazjenti li jkollhom kwalunkwe minn dawn ir-reazzjonijiet avversi waqt it-terapija m'għandhomx isuqu jew ihaddmu magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kkurati b'trabectedin jistgħu jkunu mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi ta' kwalunkwe grad (91% waqt monoterapija u 99.4% waqt terapija kombinata) u inqas minn terz reazzjonijiet avversi serji ta' grad 3 jew 4 fis-severità tagħhom (10% waqt monoterapija u 25% waqt terapija kombinata). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' kwalunkwe severità kienu newtrogenija, tqalligh, rimettar, zieda fl-AST/ALT, anemija, gheja, tromboċitopenija, anoressija u dijarea.

Reazzjonijiet avversi fatali sehhew f'1.9% u 0.6% tal-pazjenti kkurati b'korsijiet ta' monoterapija u ta' terapija kombinata rispettivament. Huma ta' spiss kienu riżultat ta' taħlita ta' reazzjonijiet inkluż panċitopenija, newtrogenija bid-deni, xi whud b'sepsi, involviment tal-fwied, insuffiċjenza tal-kliewi jew ta' diversi organi, u rabdomijolisi.

##### Sommarju f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-profil tas-sigurtà li ġej ta' trabectedin huwa bbażat fuq reazzjonijiet avversi rappurtati fil-provi kliniċi, studji dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u rappurtar spontanju.

It-tabella t'hawn taht turi r-reazzjonijiet avversi rappurtati f'pazjenti b'sarkoma tat-tessut l-artab u b'kanċer tal-ovarju li ġew ikkurati bil-kors rakkomandat ta' trabectedin f'kull indikazzjoni. Sew ir-reazzjonijiet avversi kif ukoll il-valuri tal-laboratorju ntuzaw biex jinkisbu l-frekwenzi. F'kull sezzjoni ta' frekwenza.

Ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma kklassifikati bhala komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ) u rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1000$ ).

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi          | Komuni Ħafna                                               | Komuni                                                                   | Mhux komuni  | Rari |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------|------|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet         | Infezzjoni newtrogenika                                    | Sepsis                                                                   | Xokk settiku |      |
| Disturbi tad-demmu u tas-sistema limfatika | Newtrogenija<br>Tromboċitopenija<br>Anemija<br>Lewkopenija | Newtrogenija bid-deni                                                    |              |      |
| Disturbi fis-sistema immuni                |                                                            | Sensittività eċċessiva                                                   |              |      |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni   | Tnaqqis fl-aptit                                           | Deidratazzjoni<br>Ipokalamija                                            |              |      |
| Disturbi psikjatriċi                       |                                                            | Insonnja                                                                 |              |      |
| Disturbi fis-sistema nervuża               | Ugħigh ta' ras                                             | Sturdament<br>Disġewsja<br>Newropatija sensorjali periferali<br>Sinkope* |              |      |

| <b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b>               | <b>Komuni Hafna</b>                                                                                                                                      | <b>Komuni</b>                                                | <b>Mhux komuni</b>                     | <b>Rari</b>             |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|
| Disturbi fil-qalb                                      |                                                                                                                                                          | Palpitazzjonijiet*<br>Disfunzjoni tal-ventrikulu tax-xellug* |                                        |                         |
| Disturbi vaskulari                                     |                                                                                                                                                          | Pressjoni baxxa<br>Fwawar fil-wieċ                           | Sindrome ta' Tnixxija Kapillari        |                         |
| Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali           | Dispneja<br>Soghla                                                                                                                                       | Emboliżmu pulmonari*                                         | Edima pulmonari                        |                         |
| Disturbi gastro-intestinali                            | Ugħigh addominali<br>Tqalligh<br>Rimettar<br>Stitikezza<br>Dijarea<br>Stomatite                                                                          | Dispepsja                                                    |                                        |                         |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                       | Żieda fl-alanine aminotransferase<br>Żieda fl-aspartate aminotransferase<br>Żieda fl-alkaline phosphatase<br>fid-demmm<br>Żieda fil-bilirubina fid-demmm | Żieda fil-gamma-glutamyltransferase                          |                                        | Insuffiċjenza tal-fwied |
| Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda     | Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari                                                                                                          | Raxx<br>Alopeċja<br>Iperpigmentazzjoni tal-gilda*            |                                        |                         |
| Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi  | Ugħigh fid-dahar<br>Żieda fil-fosfokinażi tal-kreatina fid-demmm                                                                                         | Artralġja<br>Mijalġija                                       | Rabdomijoliżi                          |                         |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Gheja<br>Deni<br>Edima<br>Infjammazzjoni tal-mukuża*                                                                                                     | Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni                         | Ekstravasazzjoni<br>Nekrozi tat-tessut |                         |
| Investigazzjonijiet                                    | Żieda fil-kreatinina fid-demmm<br>Żieda fl-albumina fid-demmm                                                                                            | Tnaqqis fil-piż                                              |                                        |                         |

\* Reazzjoni avversa għal medicina għall-pazjenti b'kanċer tal-Ovarju biss, inkluża data minn ET743-OVA-301, studju li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali ta' fażi 3 fuq 672 pazjent li rċewew trabectedin (1.1 mg/m<sup>2</sup>) u PLD (30 mg/m<sup>2</sup>) kull 3 ġimgħat jew PLD (50 mg/m<sup>2</sup>) kull 4 ġimgħat; u mill-istudju ET743-OVC-3006 li fih hađu sehem 576 pazjent li rċewew PLD (30 mg/m<sup>2</sup>) segwit minn trabectedin (1.1 mg/m<sup>2</sup>) kull 3 ġimgħat jew PLD wahdu (50 mg/m<sup>2</sup>) kull 4 ġimgħat.

Fil-grupp ta' ET743-OVA-301 trabectedin +PLD, pazjenti mhux bojod (il-biċċa l-kbira Asjatiċi) kellhom inċidenza oghla minn pazjenti bojod ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 (96% kontra 87%), u reazzjonijiet avversi serji (44% kontra 23% f'kull grad). Id-differenzi kienu osservati l-aktar meta kien hemm newtopenija (93% kontra 66%), anemija (37% kontra 14%) u tromboċitopenija (41% kontra 19%). Madankollu, l-inċidenzi ta' komplikazzjonijiet kliniċi relatati ma' tossiċità ematoloġika bħal infezzjonijiet jew fsada severa, jew dawk li wasslu għall-mewt jew waqfien tal-kura, kienu simili fiż-żewġ sottopopolazzjonijiet.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti*

##### Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

###### Newtopenija:

Newtopenija hija t-tossiċità ematoloġika l-aktar komuni. In-newtopenija segwiet sekwenza prevedibbli ta' bidu rapidu u riversibbiltà, u rari kienet assoċjata ma' deni jew infezzjoni. L-aktar għadd baxx ta' newtrofili seħħ f' medjan ta' 15-il ġurnata u rkupra fi żmien ġimgha. L-analiżi ta' kull ċiklu li saret f' pazjenti kkurati b'korsijiet ta' monoterapija wriet newtopenija ta' grad 3 jew 4 f'madwar 19% u 8% taċ-ċikli rispettivament. F'din il-popolazzjoni newtopenija bid-deni seħħet fi 2% tal-pazjenti u f' < 1% taċ-ċikli.

###### Tromboċitopenija:

Avvenimenti ta' fsada assoċjati ma' tromboċitopenija seħħew f' < 1% tal-pazjenti kkurati bil-kors ta' monoterapija. L-analiżi ta' kull ċiklu li saret f'dawn il-pazjenti wriet tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4 f'madwar 3% u < 1% taċ-ċikli rispettivament.

###### Anemija:

Anemija seħħet f'93% u f'94% tal-pazjenti kkurati b'korsijiet ta' monoterapija u ta' terapija kombinata rispettivament. Il-persentaġġ ta' pazjenti anemiċi fil-linja bażi kien 46% u 35% rispettivament. L-analiżi ta' kull ċiklu li saret f' pazjenti kkurati b'korsijiet ta' monoterapija wriet anemija ta' grad 3 jew 4 f'madwar 3% u 1% taċ-ċikli rispettivament.

##### Disturbi fil-fwied u fil-marrara

###### Żidiet fl-AST/ALT:

Iż-żmien medjan biex jintlaħqu valuri massimi kien ta' hamest ijiem kemm għal AST kif ukoll għal ALT. Il-maġġoranza tal-valuri kienu naqsu għal grad 1 jew fiequ sal-14 jew 15-il jum (ara sezzjoni 4.4). L-analiżi ta' kull ċiklu li saret f' pazjenti kkurati b'korsijiet ta' monoterapija wriet żidiet ta' grad 3 ta' AST u ALT fi 12% u 20% taċ-ċikli rispettivament. Żidiet ta' AST u ALT grad 4 seħħew f'1% u 2% taċ-ċikli rispettivament. Il-maġġoranza taż-żidiet fit-transaminases tjebru għal-livelli ta' grad 1 jew ta' qabel il-kura mill-ġdid fi żmien 15-il jum, u anqas minn 2% taċ-ċikli kellhom żminijiet ta' rkupru itwal minn 25 jum. Żidiet fl-ALT u AST ma seggewx skema kumulattiva imma wrew tendenza lejn żidiet anqas severi matul iż-żmien.

###### Iperbilirubinimja:

Bilirubin jilhaq il-massimu madwar ġimgha wara l-bidu u jerga' lura għan-normal madwar ġimagħtejn wara l-bidu.

Testijiet tal-funzjoni tal-fwied li jwassru tossiċità severa (li tilhaq il-ligi ta' Hy) u manifestazzjonijiet kliniċi ta' ħsara epatika severa ma kinux komuni b'inċidenza aktar baxxa minn 1% ta' sinjali u sintomi individwali li jinkludu suffeġra, epatomegalija jew uġiġh fil-fwied. Fil-preżenza ta' ħsara epatika il-mortalità seħħet f'anqas minn 1% tal-pazjenti fiż-żewġ korsijiet.

##### *Reazzjonijiet avversi oħra*

**Indeboliment tal-fwied:** Ġew irrapportati każijiet rari ta' indeboliment tal-fwied (inklużi każi b'riżultati fatali) f'pazjenti f'kundizzjonijiet mediċi bażi serji kkurati bi trabectedin, kemm fi provi kliniċi kif ukoll f'ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. Xi fatturi ta' riskju potenzjali li setgħu kkontribwixxew għal żieda fit-tossiċità bi trabectedin osservati f'dawn il-każijiet kienu l-ġhoti ta' dożi mhux skont il-linji gwida, interazzjoni tas-CYP3A4 potenzjalment minhabba substrati multipli tas-CYP3A4 li jkunu qed jikkompetu, jew inibituri tas-CYP3A4, jew nuqqas ta' profilassi b'dexamethasone.

**Sindrome ta' Tnixxija Kapillari (CLS, Capillary Leak Syndrome):** Ġew irrapportati każijiet tas-Sindrome ta' Tnixxija Kapillari (CLS) bi trabectedin (inkluż każijiet b'riżultati fatali) (ara s-sezzjoni 4.4).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla [f'Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Hemm dejta ristretta dwar l-effetti ta' doża eċċessiva ta' trabectedin. It-tossiċitajiet maġġuri antiċipati kienu gastrointestinali, soppressjoni tal-mudullun u tossiċità epatika. Attwalment, ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għal trabectedin. Fil-każ ta' doża eċċessiva, pazjenti għandhom ikunu ssorveljati mill-qrib u kura ta' appoġġ sintomatiku tinbeda skont il-ħtieġa.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċina antineoplastika, Kodiċi ATC: L01CX01.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Trabectedin jorbot max-xaqq minuri tal-aċidu deoxyribonukleiku (DNA), u jgħawweġ l-elika lejn ix-xaqq maġġur. Dan l-irbit mad-DNA iqanqal kaskata ta' reazzjonijiet li jaffettwaw diversi fatturi ta' transkrizzjoni, proteini tal-irbit tad-DNA, u mogħdijiet ta' tiswija tad-DNA, li jirriżultaw f'perturbazzjoni taċ-ċiklu taċ-ċellola.

#### Effetti farmakodinamiċi

Trabectedin ġie muri li jeżerċità attività antiproliferattiva *in vitro* u *in vivo* kontra varjetà ta' razez ta' tumur tal-bniedem, li jinkludu tumuri malinni sperimentali bħalma huma sarkoma, tas-sider, ta' ċelluli mhux zġġar tal-pulmun, tal-ovarju u melanoma.

#### Investigazzjonijiet bl-elettrokardjogramma (ECG)

Fi studju QT/QTc ikkontrollat bi placebo, trabectedin ma tawwalx l-intervall tal-QTc f'pazjenti b'tumuri malinni solidi avvanzati.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' trabectedin f'sarkoma tat-tessut l-artab huma bbażati fuq prova li fiha l-f'pazjenti ntagħzlu b'mod każwali f'pazjenti b'lipo- jew lejomijosarkoma lokalizzata jew metastatika avvanzata, li l-marda tagħhom kienet avvanzata jew irkadjet wara l-kura b'ta' lanqas anthracyclines u ifosfamide. F'din il-prova trabectedin ingħata jew f'1.5 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni ġol-vini ta' 24 siegħa

kull 3 ġimghat jew  $f^0.58 \text{ mg/m}^2$  kull ġimgha bħala infużjoni ġol-vini għal 3 ġimghat fuq ċiklu ta' 4 ġimghat. L-analiżi taż-żmien finali għal progressjoni (TTP) speċifikat fil-protokol wera tnaqqis ta' 2.6% fir-riskju relattiv ta' progressjoni għal pazjenti kkurati fil-grupp ta' 24 siegħa kull 3 ġimghat [Proporzjon ta' Riskju (HR)= 0.734, Intervall ta' fiduċja (CI): 0.554 - 0.974]. Valuri TTP medjani kienu 3.7 xhur (CI: 2.1 - 5.4 m) fil-grupp ta' 24 siegħa kull 3 ġimghat u 2.3 xhur (CI: 2.0 - 3.5 m) fil-grupp ta' 3 sigħat kull ġimgha ( $p=0.0302$ ). L-ebda differenzi sinifikattivi ma deheru fis-sopravivenza totali (OS). OS medjana bil-kors ta' 24 siegħa kull 3 ġimghat kienet 13.9 xhur (CI: 12.5 - 18.6) u 60.2% tal-pazjenti kienu ħajjin f'sena 1 (CI: 52.0 - 68.5%).

Hemm dejta tal-effikaċja addizzjonali minn 3 provi Fażi ta' II b'parti waħda ta' studju b'popolazzjonijiet simili bl-istess kors. Dawn il-provi evalwaw total ta' 100 pazjent b'lipo- u lejomijosarkoma u 83 pazjent b'tipi oħra ta' sarkoma.

Riżultati minn programm ta' aċċess wiesgħa għal pazjenti b'STS (studju ET743-SAR-3002) juru li fost 903 sugġetti studjati għal OS, iż-żmien medjan ta' sopravivenza kien ta' 11.9 xhur (95% CI: 11.2, 13.8). Is-sopravivenza medjana skont it-tip tal-istologija tat-tumur kienet 16.2 xhur [95% CI: 14.1, 19.5] għal sugġetti b'lejomajosarkomi u b'liposarkomi u 8.4 xhur [95% CI: 7.1, 10.7] għal sugġetti b'tipi ta' sarkomi oħrajn. Is-sopravivenza medjana għal sugġetti b'liposarkoma kienet 18.1 xhur [95% CI: 15.0, 26.4] u għal sugġetti b'lejomajosarkoma kienet 16.2 xhur [95% CI: 11.7, 24.3].

Dejta addizzjonali dwar l-effikaċja hija disponibbli minn studju ta' fażi III li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat b'mod attiv, ta' trabectedin vs. dacarbazine (Studju ET743-SAR-3007), f'pazjenti kkurati għal lipo u lejomijosarkoma li ma tistax titneħħa jew li hija metastatika, li kienu kkurati qabel b'kors li kien fih mill-inqas anthracycline u ifosfamide, jew kors li kien fih anthracycline u kors addizzjonali wieħed ta' kimoterapija ċitotossika. Il-pazjenti fil-fergħa ta' trabectedin kienu meħtieġa li jirċievu injezzjoni minn ġol-vina ta' 20 mg ta' dexamethasone qabel kull infużjoni ta' trabectedin. B'mod ġenerali, 384 pazjent intgħażlu b'mod każwali għall-grupp ta' trabectedin [ $1.5 \text{ mg/m}^2$  darba kull tliet ġimghat (q3wk 24-h)] u 193 pazjent għall-grupp ta' dacarbazine ( $1 \text{ g/m}^2$  darba kull tliet ġimghat). L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 56 sena (medda ta' 17 sa 81), 30% kienu rġiel, 77% Kawkasi, 12% Afrikani Amerikani u 4% Asjatiċi. Il-pazjenti fil-fergħat ta' trabectedin u dacarbazine irċewew medja ta' 4 u 2 ċikli rispettivament. Il-punt aħħari primarju tal-effikaċja tal-istudju kien OS, li inkluda 381 avveniment ta' mewt (66% tal-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali): 258 (67.2%) mewt fil-grupp ta' trabectedin u 123 (63.7%) mewt fil-grupp ta' dacarbazine (HR 0.927 [95% CI: 0.748, 1.150;  $p=0.4920$ ]). L-analiżi finali ma wriet l-ebda differenza sinifikanti b'segwitu ta' sopravivenza medjana ta' 21.2 xahar, li rriżultat f' medjan ta' 13.7 xahar (95% CI: 12.2, 16.0) għal fergħa ta' trabectedin, u 13.1 xahar [95% CI: 9.1, 16.2] għall-fergħa ta' dacarbazine. Il-punti aħħarin sekondarji ewlenin huma miġbura fil-qosor fit-tabella hawn taħt:

#### Riżultati tal-effikaċja minn Studju ET743-SAR-3007

| Punti aħħarin/Popolazzjoni tal-istudju                              | Trabectedin  | Dacarbazine  | Proporzjoni ta' Periklu (Hazard Ratio) /Proporzjon ta' Probabilità (Odds Ratio) | valur p     |
|---------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Punt aħħari primarju</b>                                         | <b>n=384</b> | <b>n=193</b> |                                                                                 |             |
| <b>Sopravivenza globali, n (%)</b>                                  | 258 (67.2%)  | 123 (63.7%)  | 0.927 (0.748-1.150)                                                             | 0.4920      |
| <b>Punti aħħarin sekondarji</b>                                     | <b>n=345</b> | <b>n=173</b> |                                                                                 |             |
| <b>PFS (xhur; 95% CI)</b>                                           | 4.2          | 1.5          | 0.55 (0.44, 0.70)                                                               | <0.0001     |
| <b>ORR, n (%); Proporzjon ta' probabbiltà (Odds ratio) (95% CI)</b> | 34 (9.9%)    | 12 (6.9%)    | 1.47 (0.72, 3.2)                                                                | 0.33        |
| <b>DOR (xhur; 95% CI)</b>                                           | <b>6.5</b>   | <b>4.2</b>   | <b>0.47 (0.17, 1.32)</b>                                                        | <b>0.14</b> |

|                                                                                 |       |       |                 |         |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-----------------|---------|
| <b>CBR,<br/>n (%);<br/>Proporzjon ta' probabbiltà<br/>(Odds ratio) (95% CI)</b> | 34.2% | 18.5% | 2.3 (1.45, 3.7) | <0.0002 |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-----------------|---------|

Dejta addizzjonali dwar l-effikaċja hija disponibbli minn studju tal-fażi II open-label, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali u li sar f'aktar minn ċentru wieħed, [JapicCTI-121850] li twettaq f'pazjenti Ġappuniżi b'sarkoma relatata mat-traslokazzjoni (*translocation-related sarcoma* - TRS), bl-aktar komuni tkun liposarkoma myxoid taċ-ċelluli tondi (*myxoid round-cell liposarcoma*) (n=24), sarkoma sinovjali (n=18), kondrosarkoma mesenkimali (*mesenchymal chondrosarcoma*) (n=6), u sarkoma ekstraskelletali Ewing/PNET, sarkoma tal-parti ratba alveolari (*alveolar soft part sarcoma*), rabdomiosarkoma alveolari u sarkoma taċ-ċelluli ċari (*clear cell sarcoma*) (n=5 kull waħda). L-istudju evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' trabectedin kontra l-aħjar kura ta' appoġġ (BSC) bħalaterapija tat-tieni linja jew terapija li tingħata aktar tard għal pazjenti b'TRS avanzata li ma jirrispondux jew li huma intolleranti għal kors standard ta' kimoterapija. Il-pazjenti rċievew id-doża ta' trabectedin ta' 1.2 mg/m<sup>2</sup> rakkomandata għal pazjenti Ġappuniżi [1.2 mg/m<sup>2</sup> darba kull 3 ġimgħat (q3wk 24-h)]. Total ta' 76 pazjent Ġappuniż kienu rreġistrati fl-istudju, fosthom 73 pazjent li ġew inklużi fis-sett tal-analiżi finali. Il-punt aħħari primarju tal-istudju kien il-PFS, li wera titjib statistikament sinifikanti favur trabectedin fuq il-BSC [HR=0.07; 95% CI: 0.03-0.16; *p*<0.0001], b'PFS medjan fil-grupp ta' trabectedin ta' 5.6 xhur [95% CI: 4.1-7.5] u fil-grupp tal-BSC ta' 0.9 xhur [95% CI: 0.7-1.0]. Il-punti aħħarin sekondarji inkludew rispons oġġettiv analizzat bl-użu ta' kriterji RECIST u Choi. Bl-użu ta' kriterji RECIST, l-ORR fost il-pazjenti kkurati bi trabectedin kienet ta' 3 (8.1%; 95% CI: 1.7-21.9%) u 0 (0%, 95% CI: 0.0-9.7%) fost pazjenti kkurati bl-aħjar kura ta' appoġġ, filwaqt li s-CBR kienet ta' 24 (64.9%, 95% CI: 47.5-79.9%) kontra 0 (0%, 95% CI: 0.0-9.7%), rispettivament. Bl-użu tal-kriterji Choi, l-ORR fost il-pazjenti kkurati bi trabectedin kienet ta' 4 (10.8%; 95% CI: 3.0-25.4%) u 0 (0%, 95% CI: 0.0-9.7%) fost pazjenti kkurati bl-aħjar kura ta' appoġġ, filwaqt li s-CBR kienet ta' 7 (18.9%, 95% CI: 8.0-35.2%) kontra 0 (0%, 95% CI: 0.0-9.7%), rispettivament.

L-effikaċja tat-taħlita ta' trabectedin/PLD f'kanċer tal-ovarju li rkada hija bbażata fuq ET743-OVA-301, studju li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali ta' fażi 3 fuq 672 pazjent li rċievew trabectedin (1.1 mg/m<sup>2</sup>) u PLD (30 mg/m<sup>2</sup>) kull 3 ġimgħat jew PLD (50 mg/m<sup>2</sup>) kull 4 ġimgħat. L-analiżi primarja tas-sopravivenza mingħajr progressjoni tal-marda (PFS) saret f'645 pazjent b'marda li l-progressjoni tagħha tista' titkejjel u kienet stmata permezz ta' analiżi radjoloġika indipendenti. Kura b'terapija kombinata wasslet għal tnaqqis fir-riskju ta' progressjoni tal-marda ta' 21% meta mqabbla ma' PLD waħdu (HR=0.79, CI: 0.65 - 0.96, *p*=0.0190). Analizi sekondarja ta' PFS u tar-rata ta' rispons ukoll iffavorixxiet il-grupp ta' terapija kombinata. Ir-riżultati tal-analiżi maġġuri tal-effikaċja huma miġbura fit-tabella hawn taħt:

#### Analizi tal-effikaċja minn ET743-OVA-301

|                                                                           | <b>Trabectedin<br/>Accord + PLD</b> | <b>PLD</b>       | <b>Proporzjon ta'<br/>Risju/Odds</b> | <b>Valur p</b>      |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------|--------------------------------------|---------------------|
| <b>Sopravivenza Mingħajr Progressjoni</b>                                 |                                     |                  |                                      |                     |
| <b>Analizi radjoloġika indipendenti,<br/>marda li tista' titkejjel *</b>  | <b>n=328</b>                        | <b>n=317</b>     |                                      |                     |
| PFS medjana (95% CI) (xhur)                                               | 7.3 (5.9-7.9)                       | 5.8 (5.5-7.1)    | 0.79 (0.65-0.96)                     | 0.0190 <sup>a</sup> |
| Rata ta' PFS wara 12-il xahar<br>(95% CI) (%)                             | 25.8 (19.7-32.3)                    | 18.5 (12.9-24.9) |                                      |                     |
| <b>Analizi onkoloġika indipendenti,<br/>magħżula b'mod każwali kollha</b> | <b>n=336</b>                        | <b>n=335</b>     |                                      |                     |
| PFS medjana (95% CI) (xhur)                                               | 7.4 (6.4-9.2)                       | 5.6 (4.2-6.8)    | 0.72 (0.60-0.88)                     | 0.0008 <sup>a</sup> |
| <b>Sopravivenza Globali (Analizi finali - n=522 avveniment)</b>           |                                     |                  |                                      |                     |
| <b>Magħżula b'mod każwali kollha</b>                                      | <b>n=337</b>                        | <b>n=335</b>     |                                      |                     |
| OS medjan (95% CI) (xhur)                                                 | 22.2 (19.3-25.0)                    | 18.9 (17.1-21.5) | 0.86 (0.72-1.02)                     | 0.0835 <sup>a</sup> |

| Sopravivenza globali f'popolazzjoni sensittiva għall-platinum (Analizi finali n=316-il avveniment) |                  |                  |                  |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------|
|                                                                                                    | n=218            | n=212            |                  |                     |
| OS medjan (95% CI) (xhur)                                                                          | 27.0 (24.1-31.4) | 24.1 (20.9-25.9) | 0.83 (0.67-1.04) | 0.1056 <sup>a</sup> |
| Rata ta' Rispons Globali (ORR)                                                                     |                  |                  |                  |                     |
| Evalwazzjoni indipendenti tar-radjoloġija, kollox b'mod każwali                                    | n=337            | n=335            |                  |                     |
| ORR (95% CI) (xhur)                                                                                | 27.6 (22.9-32.7) | 18.8 (14.8-23.4) | 1.65 (1.14-2.37) | 0.0080 <sup>b</sup> |

\* Analizi primarja tal-effikaċja

<sup>a</sup> Test log rank

<sup>b</sup> Test ta' Fisher

Ibbażat fuq evalwazzjoni onkoloġika indipendenti, pazjenti b'intervall ta' mingħajr platinum (PFI) ta' < 6 xhur (35% b'trabectedin+PLD u 37% fil-grupp ta' PLD) kellhom PFS simili fiż-żewġ gruppi bit-tnejn juru PFS medjan ta' 3.7 xhur (HR=0.89, CI: 0.67 - 1.20). F'pazjenti b'PFI ta' ≥ 6 xhur (65% b'trabectedin+PLD u 63% fil-grupp ta' PLD), PFS medjana kienet 9.7 xhur fil-grupp ta' Trabectedin+PLD meta mqabbel ma' 7.2 xhur fil-grupp ta' monoterapija b'PLD (HR=0.66, CI: 0.52 - 0.85).

Fl-analizi finali, l-effett tat-taħlita ta' trabectedin+PLD vs PLD waħdu, is-sopravivenza globali kienet aktar qawwija f'pazjenti b'PFI ta' ≥ 6 xhur (popolazzjoni sensittiva għall-platinum 27.0 vs. 24.1 xahar, HR=0.83, CI: 0.67 - 1.04) minn f'dawk b'PFI ta' < 6 xhur (popolazzjoni rezistenti għall-platinum 14.2 vs. 12.4 xhur, HR=0.92, CI: 0.70 - 1.21).

Il-benefiċċju fl-OS b'trabectedin flimkien ma' PLD ma kienx dovut għall-effett ta' terapiji sussegwenti, li kienu bbilanċjati sew bejn iż-żewġ fergħat tal-kura.

Fl-analizi ta' diversi fatturi inkluż PFI, l-effett tal-kura fuq is-sopravivenza globali kien jiffavorixxi b'mod statistikament sinifikanti t-taħlita ta' trabectedin+PLD fuq PLD waħdu (kollha b'mod każwali; p=0.0285; popolazzjoni sensittiva għall-platinum p=0.0319).

Ma nstabat l-ebda differenza statistikament sinifikanti bejn il-gruppi ta' kura fil-kejl globali tal-Kwalità tal-Ħajja.

Il-kombinazzjoni trabectedin+PLD f'kanċer tal-ovarji rikadut ġiet evalwata fl-istudju ET743-OVC-3006, studju ta' fażi 3 li fih nisa b'kanċer tal-ovarji wara li t-tieni kors li fih il-platinu ma rnexxiex, ġew randomizzati għal trabectedin (1.1 mg/m<sup>2</sup>) u PLD (30 mg/m<sup>2</sup>) kull 3 ġimgħat jew PLD (50 mg/m<sup>2</sup>) kull 4 ġimgħat. Il-partecipanti tal-istudju kienu meħtieġa jkunu sensittivi għall-platinu (PFI ≥ 6 xhur) wara l-ewwel kors tagħhom li fih il-platinu u kienu meħtieġa jkollhom rispons sħiħ jew parzjali għal kimoterapija tat-tieni linja bbażata fuq il-platinu (mingħajr restrizzjonijiet ta' PFI) li jfisser li dawn il-pazjenti setgħu jkunu jew sensittivi għall-platinu (PFI ≥ 6 xhur) jew rezistenti għall-platinu (PFI < 6 xhur) wara t-tieni kors tagħhom li fih il-platinu. Analizi post-hoc iddeterminat li 42% tal-individwi rreġistrati kienu rezistenti għall-platinu (PFI < 6 xhur) wara l-aħħar kors tagħhom li fih il-platinu.

Il-punt tat-tmiem primarju tal-istudju ET743-OVC-3006 kien l-OS u l-punti tat-tmiem sekondarji kienu jinkludu l-PFS u l-ORR. L-istudju ġie mdaqqas biex jirreġistra madwar 670 pazjenta sabiex jiġu osservati 514-il mewta għall-identifikazzjoni ta' HR ta' 0.78 għal OS b'setgħa ta' 80% minhabba l-livell ta' sinifikat miż-żewġ naħat ta' 0.05 mifruż fiż-żewġ analizzijiet ipplanati dwar l-OS, f'analizi interim (60% jew 308/514-il mewta) u analizi finali (514-il mewta). Żewġ analizzijiet ta' futilità mhux skedati bikrija saru fuq talba tal-Kumitat ta' Monitoraġġ tad-Data Indipendenti (IDMC, Independent Data Monitoring Committee). Wara li saret it-tieni analizi ta' futilità f'45% tal-avvenimenti pplanati (232/514-il mewta), l-IDMC irrakkomanda li jitwaqqaf l-istudju minhabba (1) il-futilità tal-analizi primarja dwar l-OS u (2) riskju eċċessiv ibbażat fuq l-iżbilanċ tal-avvenimenti avversi mhux favur trabectedin+PLD. F'terminazzjoni bikrija tal-istudju, 9% (52/572 ittrattati) tal-individwi waqqfu t-

trattament, 45% (260/576 randomizzati) waqqfu s-segwitu, u 54% (310/576 randomizzati) ġew iċċensurati għal valutazzjoni ta' OS, li tipprekludi stimi affidabbli tal-punti tat-tmien tal-PFS u l-OS.

Ma hemm l-ebda tagħrif disponibbli li jqabbel trabectedin+PLD ma' kors ibbażat fuq platinum f'pazjenti li għandhom rispons favorevoli għal platinum.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Fi studju ta' fażi I-II ta' SAR-2005, ġew irreġistrati total ta' 50 pazjent pedjatriku b'rabdomajosarkoma, sarkoma ta' Ewing jew sarkoma tat-tessut artab mhux rabdomajosarkoma. Tmien pazjenti ġew ikkurati b'doża ta' 1.3 mg/m<sup>2</sup> u 42 b'1.5 mg/m<sup>2</sup>. Trabectedin inġhata b'hala infużjoni ġol-vina ta' 24 siegħa kull 21 jum. Erbghin pazjent kienu evalwabbli għal kollox għal rispons. Ġie osservat rispons parzjali wiehed (PR) ikkonfermat ċentralment: RR ġenerali: 2.5% CI95% (0.1%-13.2%). Il-PR ikkorrisponda għal pazjent b'rabdomajosarkoma alveolari. It-tul tar-rispons kien ta' 6.5 xhur. Ebda rispons ma ġie osservat għal sarkoma ta' Ewing u NRSTS, [RR: 0% CI95% (0%-30.9%)]. Tliet pazjenti kisbu stabbiltà fil-marda (wiehed b'rabdomajosarkoma wara 15-il ċiklu, wiehed b'sarkoma tat-tip 'spindle cell' wara 2 ċikli, u wiehed b'sarkoma ta' Ewing wara 4 ċikli).

Reazzjonijiet avversi inkludew żieda riversibbli ta' enzimi tal-fwied u avvenimenti ematoloġiċi; barra minn hekk, ġew irrapportati wkoll deni, infezzjoni, deidratazzjoni u trombożi/emboliżmu.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Distribuzzjoni

L-espożizzjoni sistemika wara għoti fil-vini b'hala infużjoni b'rata kostanti huwa proporzjonali mad-doża f'doži sa u li jinkludu 1.8 mg/m<sup>2</sup>. Il-profil farmakokinetiku ta' trabectedin huwa konsistenti ma' mudell ta' dispożizzjoni b'kategoriji differenti.

Wara l-għoti ġol-vini, trabectedin juri volum ta' distribuzzjoni apparenti għoli, konsistenti ma' irbit estensiv ta' proteini fit-tessuti u fil-plażma (94 sa 98% ta' trabectedin fil-plażma huwa marbut mal-proteini). Il-volum ta' distribuzzjoni ta' trabectedin fi stat fiss f'suġġetti umani jaqbeż 5,000 litru.

### Bijotrasformazzjoni

Ċitokroma P450 3A4 hija ċ-ċitokroma P450 iżoenzima maġġura responsabbli għal metabolizmu ossidattiv ta' trabectedin f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Enzimi oħra P450 jistgħu jikkontribwixxu għal metabolizmu. Trabectedin ma jinduċix jew jinibixxi enzimi ċitokromi P450 maġġuri.

### Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni renali ta' trabectedin mhux mibdul fil-bnedmin hija baxxa (anqas minn 1%). Il-half-life terminali hija twila (valur tal-popolazzjoni tal-fażi ta' eliminazzjoni terminali: 180 siegħa). Wara doża ta' trabectedin radjutikkettat mogħti lil pazjenti bil-kanċer, l-irkupru medju (SD) fl-ippurgar tar-radjuattività totali kien ta' 58% (17%), u l-irkupru medju (SD) fl-awrina kien ta' 5.8% (1.73%). Ibbażat fuq l-istima tal-popolazzjoni għar-rata ta' eliminazzjoni mill-plażma ta' trabectedin (30.9 l/siegħa) u proporzjon ta' demm/plażma (0.89), ir-rata ta' eliminazzjoni ta' trabectedin fid-demm shiħ hija madwar 35 l/siegħa. Dan il-valur huwa madwar nofs ir-rata taċ-ċirkolazzjoni tad-demm fil-fwied tal-bniedem. Għalhekk il-proporzjon ta' estrazzjoni ta' trabectedin hija kkunsidrata moderata. Il-varjabilità bejn il-pazjenti tal-istima tal-popolazzjoni għar-rata ta' tneħħija ta' trabectedin kienet ta' 51% u l-varjabilità bejn il-pazjenti kienet 28%.

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li meta mogħti flimkien ma' PLD, it-tneħħija mill-plażma ta' trabectedin naqset b'31%; il-farmakokinetika fil-plażma ta' PLD ma kinitx influwenzata mill-għoti fl-istess waqt ta' trabectedin.

## Popolazzjonijiet Speċjali

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li r-rata ta' tneħħija ta' trabectedin mhix influwenzata mill-età (firxa 19 – 83 sena), sess, piż totali tal-ġisem (firxa: 36 sa 148 kg) jew erja tas-superfiċje tal-ġisem (firxa: 0.9 sa 2.8 m<sup>2</sup>). Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-konċentrazzjonijiet ta' trabectedin fil-plażma osservati fil-popolazzjoni Ġappuniża fil-livell tad-doża ta' 1.2 mg/m<sup>2</sup> kienu ekwivalenti għal dawk miksuba fil-popolazzjoni tal-Punent mhux Ġappuniża f'doża ta' 1.5 mg/m<sup>2</sup>.

### *Indeboliment tal-kliewi*

Ma hemm l-ebda influwenza rilevanti fuq funzjoni renali mkejla bir-rata ta' tneħħija ta' kreatinina fuq il-farmakokinetika ta' trabectedin fi hdan il-medda ta' valuri ( $\geq 30.3$  ml/min) preżenti f'pazjenti li kienu inklużi fl-istudji kliniċi. Ma hemm l-ebda dejta f'pazjenti b'rata ta' tneħħija ta' kreatinina ta' anqas minn 30.3 ml/min. L-irkupru baxx ( $< 9\%$  ta' pazjenti studjati) tar-radjuattività totali fl-awrina wara doża waħda ta' trabectedin ittikketat b'<sup>14</sup>C indikat li indeboliment renali għandu f'tit influwenza fuq l-eliminazzjoni ta' trabectedin jew il-metaboliti tiegħu.

### *Indeboliment tal-fwied*

L-effett tal-indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' trabectedin ġie vvalutat fi 15-il pazjent bil-kanċer f'doži li jvarjaw minn 0.58 sa 1.3 mg/m<sup>2</sup> mogħtija bħala infużjoni ta' 3 sigħat. L-espożizzjoni għal trabectedin normalizzata f'doża medja ġeometrika (AUC) żdiedet b'97% (90% CI: 20%, 222%) f'6 pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (livelli ta' bilirubina fis-serum miżjudin minn 1.5 sa 3 x ULN u zieda tal-aminotransferases (AST jew ALT) ta'  $< 8$  x ULN) wara l-ghoti ta' doża waħda ta' trabectedin ta' 0.58 mg/m<sup>2</sup> (n=3) jew ta' 0.9 mg/m<sup>2</sup> (n=3) meta mqabbel ma' 9 pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied wara l-ghoti ta' doża waħda ta' trabectedin ta' 1.3 mg/m<sup>2</sup> (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Dejta ta' qabel l-użu kliniku tindika li trabectedin għandu effett ristrett fuq sistemi kardjovaskulari, respiratorji u nervużi ċentrali f'espożizzjonijiet taħt il-medda klinika terapewtika, f'termini ta' AUC.

L-effetti ta' trabectedin fuq il-funzjoni kardjovaskulari u respiratorji ġew mistharrġa *in vivo* (xadini *Cynomolgus* illoppjati). Skeda ta' infużjoni ta' siegħa kienet magħżula biex tilhaq livelli massimi fil-plażma (valuri C<sub>max</sub>) fil-medda ta' dawk osservati fil-klinika. Il-livelli ta' trabectedin fil-plażma li intlaħqu kienu  $10.6 \pm 5.4$  (C<sub>max</sub>), oġhla minn dawk milhuqa f'pazjenti wara infużjoni ta' 1500 µg/m<sup>2</sup> għal 24 (C<sub>max</sub> ta'  $1.8 \pm 1.1$  ng/ml) u simili għal dawk milhuqa wara għoti tal-istess doża minn infużjoni ta' 3 sigħat (C<sub>max</sub> ta'  $10.8 \pm 3.7$  ng/ml).

Majelosoppressjoni u epatossicità kienu identifikati bħala tossicità primarja għal trabectedin. Riżultati osservati kienu jinkludu tossicità ematopoetika (lewkopenija severa, anemija, u tnaqqis limfojde u tal-mudullun) kif ukoll żidiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied, degenerazzjoni epatoċellulari, nekrozi epiteljali intestinali u reazzjonijiet severi fis-sit tal-injezzjoni. Riżultati tossikoloġiċi tal-kliewi kienu osservati fi studji ta' tossicità ta' diversi ċikli magħmula fix-xadini. Dawn ir-riżultati kienu sekondarji għal reazzjoni lokali severa fis-sit tal-ghoti, u għaldaqstant mhux ċertament attribwiti għal trabectedin; madankollu, għandha tkun garantita l-kawtela fl-interpretazzjoni ta' dawn ir-riżultati renali, u tossicità relatata mal-kura ma tistax tiġi eskluża.

Trabectedin huwa ġenotossiku kemm *in vitro* u *in vivo*. Ma sarux studji ta' karċinogeneċità fuq tul ta' żmien.

Ma sarux studji fuq fertilità bi trabectedin iżda bidliet istopatoloġiċi ristretti kienu osservati fil-gonadi fl-istudji ta' tossicità tad-doži ripetuti. B'konsiderazzjoni tan-natura tat-taħlita (ċitotossika u mutaġenika), x'aktarx li taffettwa l-kapaċità riproduttiva.

It-trasferiment ta' trabectedin mill-plaċenta u l-esponiment fetal għal trabectedin ġew osservati fi studju f'firien tqal li rċivew doża waħda i.v. ta'  $^{14}\text{C}$ -trabectedin ta' 0.061 mg/kg. Il-konċentrazzjoni massima ta' radjuattività fit-tessut fetal kienet simili għal dik fil-plażma jew fid-demm tal-omm.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sucrose  
Potassium dihydrogen phosphate  
Phosphoric acid (għal aġġustament tal-pH)  
Potassium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Trabectedin Accord m'għandux jithallat jew jiġi dilwit ma' prodotti mediċinali oħra hliet daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Kunjetta mhux miftuħa

**Trabectedin Accord 0.25 mg**  
18-il xahar

**Trabectedin Accord 1 mg**  
24 xahar

Wara r-rikostituzzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika ntweriet għal 30 siegħa f'temperatura ta' 20 °C sa 25 °C u 2 °C sa 8 °C.

Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun dilwita u użata minnufih. Jekk ma tkunx dilwita u użata minnufih, il-hinijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu tal-prodott rikostitwit huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ikunu mhux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2 °C sa 8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u ġġustifikati.

Wara dilwizzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika baqgħet sa 30 siegħa f'temperatura sa 25 °C.

Mil-lat mikrobijologiku, sakemm il-metodu tal-ftuħ/rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-hażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

### **Trabectedin Accord 0.25 mg**

Kunjett tal-ħgieg tat-Tip I b'tapp tal-lastku bromobutyl mghotti b'sigill tal-aluminju flip-off b'disc tal-plastik ta' lewn blu skur li fih 0.25 mg ta' trabectedin.

Kull kartuna fiha kunjett wiehed.

### **Trabectedin Accord 1 mg**

Kunjett tal-ħgieg tat-Tip I b'tapp tal-lastku bromobutyl mghotti b'sigill tal-aluminju flip-off b'disc tal-plastik ta' lewn blu skur li fih 1 mg ta' trabectedin.

Kull kartuna fiha kunjett wiehed.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

### Preparazzjoni għall-infużjoni fil-vini

Trabectedin Accord ma għandux jiġi rrikostitwit u dilwit aktar qabel infużjoni ġol-vini. Għandhom jintużaw tekniki aseptiċi xierqa sabiex tithejja l-infużjoni (ara l-Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni u għad-dilwizzjoni).

Meta jintuża bħala tahlita ma' PLD, il-pajp ta' ġol-vina għandu jitlaħlaħ sew b'soluzzjoni għall-infużjoni ta' 50 mg/ml (5%) glucose wara l-ġhoti ta' PLD u qabel l-ġhoti ta' Trabectedin Accord. L-użu ta' kwalunkwe dilwent ieħor minbarra soluzzjoni għall-infużjoni ta' 50 mg/ml (5%) glucose għal din il-linja ta' flaxxjar jista' jikkawża preċipitazzjoni ta' PLD (ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' PLD għall-istruzzjonijiet speċifiċi dwar l-immaniġġjar).

### *Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni*

#### **Trabectedin Accord 0.25 mg**

Kull kunjett li fih 0.25 mg ta' trabectedin huwa rrikostitwit b'5 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet. Is-soluzzjoni miksuba għandha konċentrazzjoni ta' 0.05 mg/ml u hija għal użu ta' darba biss.

Siringa hija użata biex tinjetta 5 ml ta' ilma għall-injezzjoni sterili għal ġol-kunjett. Il-kunjett għandu jiġi mċaqlaq sakemm ikun inħall kollox. Is-soluzzjoni rikostitwita tirriżulta f'soluzzjoni ċara, bla kulur jew xi ftiit safranija, essenżjalment hielsa minn frak viżibbli.

Din is-soluzzjoni rikostitwita fiha 0.05 mg/ml ta' trabectedin. Jeħtieġ li tkun dilwita u għandha tintuża darba biss.

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

Kull kunjett li fih 1 mg ta' trabectedin huwa rrikostitwit b'20 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet. Is-soluzzjoni miksuba għandha konċentrazzjoni ta' 0.05 mg/ml u hija għal użu ta' darba biss.

Siringa hija użata biex tinjetta 20 ml ta' ilma għall-injezzjoni sterili għal ġol-kunjett. Il-kunjett għandu jiġi mċaqlaq sakemm ikun inħall kollox. Is-soluzzjoni rikostitwita tirriżulta f'soluzzjoni ċara, bla kulur jew xi ftiit safranija, essenżjalment hielsa minn frak viżibbli.

Din is-soluzzjoni rikostitwita fiha 0.05 mg/ml ta' trabectedin. Jeħtieġ li tkun dilwita u għandha tintuża darba biss.

### *Istruzzjonijiet biex tkun dilwita*

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita b'soluzzjoni għal infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew soluzzjoni ta' glucose għal infużjoni 50 mg/ml (5%). Il-volum meħtieġ huwa kkalkulat kif ġej:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{dożaġġ individwali (mg/m}^2\text{)}}{0.05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Erja Superfċjali tal-Ġisem

Jekk se jingħata permezz ta' linja ċentrali fil-vina, l-ammont adegwat ta' soluzzjoni rikostitwita għandu jittiehed mill-kunnett u jiżdied fil-borża tal-infużjoni li jkun fiha  $\geq 50$  ml tad-dilwent (soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew soluzzjoni għall-infużjoni ta' glucose 50 mg/ml (5%)), biex b'hekk il-konċentrazzjoni ta' trabectedin fis-soluzzjoni għall-infużjoni tkun  $\leq 0.030$  mg/ml.

Jekk aċċess venuż ċentrali ma jkunx possibbli u tkun trid tintuża linja ġo` vina periferali, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi miżjuda ġo borża tal-infużjoni li fiha  $\geq 1,000$  ml ta' dilwent (soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew soluzzjoni għall-infużjoni ta' glucose 50 mg/ml (5%).

Soluzzjonijiet parenterali għandhom jiġu eżaminati viżwalment għal frak qabel l-għoti. Malli l-infużjoni tkun ippreparata, hija għandha tingħata minnufih.

### Istruzzjonijiet għal manipulazzjoni u rimi

Trabectedin Accord huwa prodott mediċinali ċitotossiku kontra l-kanċer u, bħal tahlitiet potenzjalment tossiċi oħra, għandha tintuża l-kawtela waqt il-manipulazzjoni. Proċeduri għal manipulazzjoni u rimi xieraq ta' prodotti mediċinali ċitotossiċi għandhom jiġu segwiti. L-istaff għandhom jiġu mharrġa fit-teknikalitajiet korretti biex jirrikostitwixxu u jiddilwu l-prodott mediċinali u għandhom jilbsu ħwejjeġ protettivi inklużi maskra, nuċċali u ingwanti waqt ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni. Impjegati tqal għandhom jiġu esklużi milli jaħdmu b'dan il-prodott mediċinali.

Kuntatt aċċidentali mal-ġilda, l-għajnejn jew ir-riti mukużi għandu jiġi ttrattat minnufih b'ammonti abbondanti ta' ilma.

L-ebda inkompatibbiltà ma ġiet osservata bejn trabectedin u fliexken ta' ħġieġ tip I, boroż u pajpijiet tal-polyvinylchloride (PVC) u polyethylene (PE), kontenituri għall-ħażna magħmula minn polyisoprene u sistemi ta' aċċess vaskulari impjantabbli tat-titanium.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**Trabectedin Accord 0.25 mg**

EU/1/24/1902/001

**Trabectedin Accord 1 mg**

EU/1/24/1902/002

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

### Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Jew

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

Jew

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

### **ANNESS III**

#### **TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA TA' BARRA** – Kunjett ta' 0.25 mg**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Trabectedin Accord 0.25 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
trabectedin

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 0.25 mg ta' trabectedin.  
1 ml ta' soluzzjoni rikostitwita fiha 0.05 mg ta' trabectedin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: sucrose, potassium dihydrogen phosphate, phosphoric acid u potassium hydroxide.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kunjett 1

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u aktar dilwizzjoni.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku: Immaniġġjah b'attenzjoni.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**Ahżen fi friġġ.** Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara l-fuljett tat-tagħrif.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

EU/1/24/1902/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA LI TINGARA MILL-BNIEDEM</i></b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**Tikketta tal-kunjett** – Kunjett ta' 0.25 mg

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Trabectedin Accord 0.25 mg trab għal konċentrat  
trabectedin  
i.v.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

0.25 mg

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA TA' BARRA** – Kunjett ta' 1 mg**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Trabectedin Accord 1 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
trabectedin

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 1 mg ta' trabectedin.  
1 ml ta' soluzzjoni rikostitwita fiha 0.05 mg ta' trabectedin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: sucrose, potassium dihydrogen phosphate, phosphoric acid u potassium hydroxide.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kunjett 1

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u aktar dilwizzjoni.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku: Immaniġġjah b'attenzjoni.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**Ahżen fi friġġ.** Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott medicinali, ara l-fuljett tat-tagħrif.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1902/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA LI TINGARA MILL-BNIEDEM</i></b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**Tikketta tal-kunjett** – Kunjett ta' 1 mg

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Trabectedin Accord 1 mg trab għal konċentrat  
trabectedin  
i.v.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

1 mg

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## **Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall-pazjent**

### **Trabectedin Accord 0.25 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Trabectedin Accord 1 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni trabectedin**

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Trabectedin Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Trabectedin Accord
3. Kif għandek tiehu Trabectedin Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Trabectedin Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Trabectedin Accord u għalxiex jintuża**

Trabectedin Accord fih is-sustanza attiva trabectedin. Trabectedin Accord huwa mediċina kontra l-kanċer li taħdem billi jimpedixxi ċ-ċelluli tat-tumuri milli jimmultiplikaw.

Trabectedin Accord jintuża għat-kura ta' pazjenti b'sarkoma tat-tessuti rotob avvanzata, wara li mediċini oħra ma jkunux hadmu b'suċċess jew il-pazjenti mhumix adattati biex jirċevuhom. Sarkoma tat-tessuti rotob hija marda mallinna li tibda x'imkien fit-tessuti rotob, bħal fil-muskoli, ix-xaħam jew tessuti oħra (pereżempju qarquċ jew kanali tad-demm).

Trabectedin Accord kombinat ma' pegylated liposomal doxorubicin (PLD: mediċina oħra kontra l-kanċer) jintuża għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tal-ovarju li jitfaċċa mill-ġdid wara tal-inqas terapija waħda minn qabel u li mhumix reżistenti għall-mediċini kontra l-kanċer li fihom komposti tal-platinum.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Trabectedin Accord**

##### **Tihux Trabectedin Accord:**

- jekk inti allergika għal trabectedin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6),
- jekk għandek xi infezzjonijiet serji,
- jekk qed tredda',
- jekk ser tirċievi l-vaċċin tad-deni tas-suffejra.

##### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Trabectedin Accord

Trabectedin Accord jew it-taħlita tiegħu ma' PLD m'għandux jintuża jekk għandek problemi severi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb tiegħek.

Għid lit-tabib tiegħek jekk taf jew tissuspetta li għandek xi wahda milli msemmija hawn isfel qabel tibda kura b'Trabectedin Accord:

- Problemi fil-fwied jew fil-kliewi.
- Problemi fil-qalb jew storja ta' problemi fil-qalb.
- Frazzjoni tal-ħruġ ventrikolari tax-xellug (LVEF) taħt il-limitu t'isfel tan-normal.
- Irċivejt kura b'doża għolja ta' anthracycline fil-passat.

Għandek tfittex l-attenzjoni medika minnufih jekk xi wahda minn dawn il-kundizzjonijiet imsemmija hawn isfel titfaċċa:

- Jekk tiżviluppa deni peress li Trabectedin Accord jista' jikkawża effetti sekondarji li jaffettwaw id-demm u l-fwied tiegħek.
- Jekk thossok ma tiflaħx, trid tirremetti jew ma tistax tixrob fluwidi u għalhekk tagħmel inqas awrina minkejja li tingħata mediċini kontra d-dardir.
- Jekk thoss ugħi sever jew nuqqas ta' saħħa fil-muskoli peress li dan jista' jkun sinjal ta' hsara lill-muskoli tiegħek (rabdomijolisi; ara sezzjoni 4).
- Jekk tinnota li l-infuzjoni ta' Trabectedin Accord toħroġ mill-vina tiegħek waqt li qed tingħatalek. Dan jista' jwassal għall-hsara u mewt taċ-ċelluli tat-tessut madwar is-sit tal-injezzjoni (nekrosi tat-tessut, ara wkoll sezzjoni 4) li tista' teħtieġ l-intervent tal-kirurgu.
- Jekk għandek reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva). F'dan il-każ tista' tesperjenza wieħed mis-sinjali li ġejjin jew aktar: deni, diffikultà fit-tehid tan-nifs, ħmura jew fwawar fil-ġilda jew raxx, thossok ma tiflaħx (dardir) jew thossok marid/a (rimettar; ara sezzjoni 4).
- Jekk tinnota nefħa parzjali jew ġenerali (edima) mingħajr spjegazzjoni, bil-possibbiltà ta' mejt, sturdament jew għatx (pressjoni baxxa tad-demm). Dan jista' jkun sinjal ta' kundizzjoni (sindrome ta' tnixxija kapillari) li tista' tikkawża akkumulazzjoni eċċessiva ta' fluwidu fit-tessuti tiegħek, u li tkun teħtieġ valutazzjoni medika urġenti mit-tabib tiegħek.

## **Tfal u adolexxenti**

Trabectedin Accord m'għandux jintuża fi tfal taħt it-18-il sena b'sarkomi pedjatriċi.

## **Mediċini oħra u Trabectedin Accord**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

M'għandekx tieħu Trabectedin Accord jekk ser tieħu l-vaċċin tad-deni tas-suffejra u mhux rakkomandat li tieħu Trabectedin Accord jekk ser tirċievi vaċċin li jkun fih partiċelli ħajjin ta' vajrus. L-effett ta' mediċini li jkun fihom phenytoin (għal epilessija) jista' jitnaqqas jekk jingħata ma' Trabectedin Accord u għalhekk dan mhux rakkomandat li jsir.

Jekk qed tuża kwalunkwe mediċina minn dawn matul il-kura tiegħek b'Trabectedin Accord, għandek bżonn tiġi mmonitorat mill-qrib, peress li l-effetti ta' Trabectedin Accord jistgħu:

- jitnaqqsu (pereżempju: mediċini li fihom rifampicin (għal infezzjonijiet bil-batterji), phenobarbital (għal epilessija) jew St. John's Wort (Hypericum perforatum, mediċina għad-dipressjoni magħmula mill-ħxejjex)) jew
- jiżdiedu (eżempji huma mediċini li fihom ketoconazole jew fluconazole (għal infezzjonijiet fungali), ritonavir (għal infezzjoni bil-vajrus tal-immunodeficijenza umana [HIV], clarithromycin (għal infezzjonijiet batteriċi), aprepitant (għall-prevenzjoni ta' dardir u rimettar), ċiklosporin (jimpendixxi s-sistema ta' difiża tal-ġisem) jew verapamil (għal pressjoni għolja tad-demm u kundizzjonijiet tal-qalb)).

Għalhekk, l-użu ta' kwalunkwe mediċina minn dawn flimkien ma' Trabectedin Accord għandu jiġi evitat, jekk dan ikun possibbli.

Jekk tinghata Trabectedin Accord jew it-tahlita Trabectedin Accord+PLD flimkien ma' mediċina li tista' tikkawża hsara lill-fwied jew lill-muskoli (rabbdomijolisi), għandek mnejn ikollok bżonn li tiġi mmonitorajt mill-qrib peress li jista' jkun hemm riskju akbar ta' hsara fil-fwied jew fil-muskoli. Mediċini li fihom statins (li jnaqqsu l-livelli ta' kolesterol u li jipprevjenu mard kardjovaskulari) huma eżempji ta' mediċini li jistgħu jagħmlu hsara lil muskolu.

### **Trabectedin Accord mal-alkoħol**

Il-konsum tal-alkoħol għandu jiġi evitat waqt il-kura b'Trabectedin Accord peress li dan jista' jagħmel hsara lill-fwied.

### **Tqala, treddigh u fertilità**

#### Tqala

Trabectedin Accord ma għandux jintuża matul tqala. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Għandhom jintużaw prekawzjonijiet adegwati ta' kontraċezzjoni minn nisa li jistgħu joħorgu tqal meta jinghataw Trabectedin Accord u għal 3 xhur wara li tintemm il-kura.

Jekk toħroġ tqila, għandek tgħid lit-tabib tiegħek minnufih u huwa rrakkomandat li tiegħu parir ta' speċjalista fil-ġenetika minhabba li Trabectedin Accord jista' jikkawża hsara ġenetika.

#### Treddigh

Trabectedin Accord m'għandux jinghata lil pazjenti li qed ireddgħu. Għalhekk għandek tieqaf tredda' qabel ma tibda l-kura u m'għandekx tibda tredda' sakemm it-tabib tiegħek ikun ikkonferma li jkun sigur li tagħmel hekk.

#### Fertilità

Prekawzjonijiet dwar kontraċezzjoni adegwata għandhom jintużaw f'irġiel f'età fertili meta jirċievu Trabectedin Accord u 5 xhur wara li tintemm il-kura.

Pazjenti għandhom ifittxu parir dwar il-konservazzjoni tal-ovuli u tal-isperma qabel il-kura minhabba r-riskju ta' infertilità irriversibbli minhabba t-terapija b'Trabectedin Accord.

Konsulenza ta' speċjalista fil-ġenetika hija rrakkomandata wkoll għal pazjenti li jixtiequ li jkollhom it-tfal wara t-terapija.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Matul il-kura b'Trabectedin Accord għandek mnejn thossok għajjen u jkollok nuqqas ta' saħħa. M'għandekx issuq jew tuża għodda jew magni jekk thoss dawn l-effetti sekondarji.

### **Trabectedin Accord fih il-potassium**

Din il-mediċina fiha ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mill-potassium'.

## **3. Kif għandek tiegħu Trabectedin Accord**

Trabectedin Accord jinghata lilek taht is-supervizjoni ta' tabib li għandu esperjenza fl-użu ta' kimoterapija. L-użu tiegħu hu ristrett biss għal onkologi kkwalfikati jew professjonisti tas-saħħa oħrajn speċjalizzati fl-għoti ta' mediċini ċitotossici.

Għall-kura ta' sarkoma tat-tessut l-artab, id-doża li ġeneralment tingħata hi ta' 1.5 mg/m<sup>2</sup> ta' erja superficjali tal-ġisem. Matul il-perjodu ta' kura it-tabib tiegħek ser jissorveljak mill-qrib u jiddeċiedi fuq l-aktar doża ta' Yodelis adattata għalik. Id-doża rakkomandata f'pazjenti Ġappuniżi hija aktar baxxa mid-doża tas-soltu għar-razez l-oħrajn kollha, u hija ta' 1.2 mg/m<sup>2</sup> tal-erja tas-superficije tal-ġisem (*body surface area*).

Għall-kura ta' kanċer tal-ovarju, id-doża tas-soltu hija 1.1 mg/m<sup>2</sup> tal-erja tas-superficije tal-ġisem wara l-ghoti ta' 30 mg/m<sup>2</sup> tal-erja tas-superficije tal-ġisem ta' PLD.

Qabel jingħatalek Trabectedin Accord, jiġi rikostitwit u dilwit għall-użu għal ġol-vini. Kull darba li tingħata Trabectedin Accord għall-kura ta' sarkoma tat-tessut l-artab, ikun hemm bżonn madwar 24 siegħa sabiex is-soluzzjoni kollha tidhol fid-demmi tiegħek. Għall-kura ta' kanċer tal-ovarju tiegħu 3 siegħat.

Sabiex jiġi evitat li jkun hemm irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni huwa rakkomandat li Trabectedin Accord jingħata minn linja venuża ċentrali.

Inti ser tingħata medicina qabel u kif meħtieġ waqt il-kura b'Trabectedin Accord sabiex jiġi mħares il-fwied tiegħek u sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji bħal meta jhossok mhux f'sikktek (dardir) u rimettar.

L-infużjoni ser tingħatalek kull 3 ġimgħat, għalkemm xi kultant it-tabib tiegħek jista' jirakkomanda ittardjar fid-doża biex jiżgura li inti tirċievi l-aktar doża xierqa ta' Trabectedin Accord.

Il-perjodu ta' kura kollu tiegħek ser jiddependi mill-progress u minn kif thossok. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek kemm ser iddum sejra l-kura tiegħek. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott medicinali, staqsi lit-tabib tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk inti m'intiex żgur x'inhuma l-effetti sekondarji t'hawn isfel, għandek tistaqsi lit-tabib tiegħek jispjegahomlok f'aktar dettall.

Effetti sekondarji serji kkawżati minn kura b'Trabectedin Accord:

*Komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10*

- Jista' jkollok livelli oġhla tal-pigment safrani bilirubina fid-demmi tiegħek li jista' jikkawża s-suffejra (sfurija tal-ġilda, riti mukużi u l-abjad tal-ġhajnejn).
- It-tabib tiegħek ser jordnalek testijiet regolari tad-demmi biex jiċċekkja jekk hemmx anormalitajiet fid-demmi.

*Komuni: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10*

- Jista' jkollok ukoll infezzjonijiet fid-demmi (sepsis) jekk is-sistema immuni tiegħek tiġi kompromessa ħafna. *Jekk għandek id-deni għandek tfittex għajnnu medika minnufih.*
- Tista' wkoll thoss l-uġiġh fil-muskoli tiegħek (mijalgija). Dan jista' jkun ukoll ħsara lin-nervituri li jistgħu jirriżultaw f'uġiġh muskolari, indeboliment u tirziġh. Tista' jkollok infih ġenerali jew jintefħu r-riġlejn/driegħ u sensazzjoni ta' tkexkix fuq il-ġilda.

- Jista' jkollok reazzjoni fis-sit ta' l-injezzjoni. L-infużjoni ta' Trabectedin Accord tista' toħroġ mill-vina tiegħek waqt li qed tingħatalek u twassal għall-ħsara u mewt taċ-ċelluli tat-tessut madwar is-sit ta' l-injezzjoni (nekrosi tat-tessut, ara wkoll sezzjoni 2 "Twissijiet u prekawzjonijiet") li tista' teħtieġ l-intervent tal-kirurgu.
- Jista' jkollok reazzjoni allergika. F'dan il-każ, tista' tesperjenza deni, diffikultà biex tieħu n-nifs, ħmura jew fwawar tal-ġilda jew raxx, thossok ma tiflaħx (dardir) jew thossok marida (rimettar).
- Meta Trabectedin Accord jintuża flimkien ma' PLD, jista' jkollok sinkope li jissejjah ukoll ħass ħazin. Barra minn hekk, tista' thoss li qalbek qed thabbat ħafna jew mgħaġġla wisq f'sidrek (palpitazzjonijiet), ikollok dgħufija tal-ventrikuli, il-kompartimenti maġġuri tal-qalb li jippumpjaw id-demmm (disfunzjoni tal-ventrikulu tax-xellug), jew imblukkar f'daqqa f'arterja tal-pulmun (emboliżmu pulmonari).

*Mhux komuni: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100*

- Tista' thoss uġiġh sever fil-muskoli u uġiġh, ebusija u dgħjufija tal-muskoli. Jista' wkoll ikollok awrina skura. Dawn kollha li ġew deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fil-muskoli tiegħek (rabbdomijolizi).
- It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun jeħtieġ li jsiru testijiet tad-demmm f'ċertu sitwazzjonijiet sabiex jiġi evitat li tiżviluppa ħsara fil-muskoli (rabbdomijolizi). F'każijiet severi ħafna, dan jista' jwassal għal kollass tal-kliewi. **Jekk jkollok uġiġh sever jew debbulizza fil-muskoli, għandek tfittex attenzjoni medika minnufih.**
- Tista' tesperjenza diffikultà biex tieħu n-nifs, taħbit tal-qalb irregolari, tagħmel inqas awrina, tibdil f'daqqa fl-istejtus mentali, żoni ta' ġilda bi tbajja', pressjoni tad-demmm estremament baxxa assoċjata ma' riżultati ta' testijiet tal-laboratorju mhux normali (tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits). Jekk tara xi wieħed mis-sintomi jew sinjali minn dawn li ġejjin, **fittex kura medika minnufih.**
- Tista' tesperjenza akkumulazzjoni anormali ta' fluwidu fil-pulmun, li twassal għal nefha (edima pulmonari).
- Tista' tinnota nefha parzjali jew ġenerali (edima) mingħajr spjegazzjoni, bil-possibbiltà ta' mejt, sturdament jew għatx (pressjoni baxxa tad-demmm). Dan jista' jkun sinjal ta' kundizzjoni (sindrome ta' tnixxija kapillari) li tista' tikkawża akkumulazzjoni eċċessiva ta' fluwidu fit-tessuti tiegħek. Jekk ikollok is-sintomi jew is-sinjali ta' hawn fuq, **fittex kura medika minnufih.**
- Tista' tinduna li infużjoni ta' Trabectedin Accord toħroġ mill-vina tiegħek (ekstravasazzjoni) filwaqt li din tkun qed tingħatalek. Imbagħad tara xi ħmura, nefha, ħakk u skumdità fis-sit tal-injezzjoni. Jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi jew sinjali, **ghid lill-infermier jew lit-tabib tiegħek minnufih.**

Jista' jwassal għal ħsara jew mewt taċ-ċelloli tat-tessut tiegħek madwar is-sit tal-injezzjoni (nekrozi tat-tessut), liema haġa jista' jkollha bżonn ta' kirurġija.

Uhud mis-sintomi jew sinjali ta' ekstravasazzjoni jistgħu ma jkunux jidhru sa bosta sigħat wara li tkun seħħet. Jista' jkun hemm infafet, il-ġilda fuq is-sit titqaxxar u tiskura. Huwa possibbli li jgħaddu xi ftiit granet qabel tfeġġ il-firxa shiħa tal-ħsara fit-tessut. Jekk tosserva kwalunkwe sintomu jew sinjal deskritt qabel, **fittex kura medika minnufih.**

*Rari: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000*

- Tista' tesperjenza sfurija tal-ġilda tiegħek u tal-abjad tal-ghajnejn (suffejra), uġiġh fiż-żona tal-lemin ta' fuq ta' zaqqek, dardir, rimettar, sensazzjoni ġenerali li mhux qed thossok tajjeb, diffikultà biex tikkonċentra, disorjentament jew konfużjoni u ħedla. Dawn is-sinjali jistgħu jkunu indikattivi tal-inabilità tal-fwied milli jwettaq il-funzjoni normali tiegħu. Jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi jew sinjali deskritti hawn fuq, **fittex kura medika minnufih.**

## Effetti sekundarji ohra inqas serji

*Komuni hafna: jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10*

- Tista':
  - thossok ghajjena
  - ikollok diffikultà biex tiehu n-nifs u tisghol
  - ikollok ugiġh f' dahrek
  - ikollok eċċess ta' fluwidu f' ġismek (edima)
  - titbengel aktar faċilment
  - tinfarag
  - tkun suxxettibbli aktar għal infezzjonijiet. Infezzjoni tista' tgħollilek it-temperatura (deni). *Jekk tiżviluppa xi wiehed minn dawn is-sintomi, għandek tfittex il-parir tat-tabib immedjatament.*
- Tista' turi xi sintomi digestivi bħal telf tal-aptit, tkun ma tiflaħx (imdardar) jew tirremetti, ugiġh ta' żaqq, dijarea jew stitikezza. *Jekk thossok ma tiflaħx, tirremetti jew ma tistax tixrob fluwidi u għalhekk tagħmel anqas awrina, minkejja li tingħata medicina kontra d-dardir, għandek tfittex l-għajnuna medika.*
- Jista' jkollok ugiġh ta' ras.
- Jista' jkollok infjammazzjoni tal-mukuża bħala nefħa u ħmura tal-parti ta' ġol-ħalq li twassal għall-ulċeri li juġġhu u feriti fil-ħalq, jew bħala infjammazzjoni fil-ħalq (stomatite), jew bħala infjammazzjoni fl-imsaren meta Trabectedin Accord jintuża flimkien ma' PLD.
- Il-pazjenti li jkunu qed jirċievu Trabectedin Accord flimkien ma' PLD għall-kanċer tal-ovarju jista' jkollhom ukoll is-sindrome tal-idejn u s-saqajn. Din tista' tidher bħala ħmura tal-ġilda fil-pala tal-idejn, swaba', u qiegħ tas-saqajn, li aktar tard tista' ssir minfuħa u ssir vjola. Il-feriti jistgħu jinxfu u jitqaxxru, jew ikollhom infafet b'ulċerazzjoni.

*Komuni: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10*

- Jista' jkollok telf ta' ilma mill-ġisem, telf ta' piż, skumdità digestiva u bidla fis-sens ta' toġhma tiegħek.
- Tista' titlef ix-xagħar (alopecja).
- Jista' jkollok sturdamenti, pressjoni baxxa tad-demem u fwawar jew raxx tal-ġilda.
- Tista' ssehh aktar pigmentazzjoni tal-ġilda f' pazjenti li jkunu qed jirċievu Trabectedin Accord ma' PLD għall-kanċer tal-ovarju.
- Jista' jkollok ugiġh fil-ġogi tiegħek.
- Jista' jkollok problemi bl-irqad.

### **Rappurtar tal-effetti sekundarji**

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Trabectedin Accord**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigg (2 °C - 8 °C).

Informazzjoni dwar l-istabbiltà waqt l-użu tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u dilwiti huma inklużi fis-sezzjoni medika għal professjonisti tal-kura tas-saħħa.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi fraż waħda r-rikostituzzjoni jew dilwizzjoni tal-mediċina.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali għal mediċini ċitotossiċi.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Trabectedin Accord**

- Is-sustanza attiva hi trabectedin.  
Trabectedin Accord 0.25 mg: Kull kunjett ta' trab fih 0.25 mg ta' trabectedin  
Trabectedin Accord 1 mg: Kull kunjett ta' trab fih 1 mg ta' trabectedin.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sucrose, potassium dihydrogen phosphate, phosphoric acid (sabiex ikun jista' jiġi aġġustat il-pH) u potassium hydroxide (sabiex ikun jista' jiġi aġġustat il-pH).

### **Kif jidher Trabectedin Accord u l-kontenut tal-pakkett**

Trabectedin Accord huwa trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. It-trab għandu kulur abjad sa abjad jagħti fil-griz u jiġi f'kunjett tal-ħġieġ.

Kull kartuna fiha kunjett 1 jew ta' 0.25 mg jew 1 mg ta' trabectedin.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

#### **Manifatturi**

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.  
Ul. Lutomska 50,  
95-200, Pabianice, il-Polonja

Jew

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

Jew

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea  
għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu/>.

---

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

### **Istruzzjonijiet dwar l-użu – preparazzjoni, manipolazzjoni u rimi**

Proċeduri xierqa għal manipolazzjoni u r-rimi ta' mediċini ċitotossiċi għandhom jiġu segwiti. Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Inti suppost irċevejt taħriġ dwar it-teknika korretta kif tirrikostitwixxi u tiddilwa Trabectedin Accord jew it-taħlita tiegħu ma' PLD u għandek tilbes ilbies protettiv li jinkludu maskra, nuċċali protettiv u ingwanti waqt ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni. Kull kuntatt aċċidentali mal-ġilda, l-għajnejn jew ir-riti mukużi għandu jitlaħlaħ minnufih b'ammonti kbar ta' ilma. M'għandekx taħdem b'din il-mediċina jekk inti tqila.

#### Preparazzjoni għal infużjoni fil-vini

Trabectedin Accord għandu jiġi rikostitwit u dilwit aktar qabel l-infużjoni (ara wkoll sezzjoni 3).

*Għandhom jintużaw tekniċi asettiċi xierqa.*

Trabectedin Accord m'għandux jingħata bħala taħlita ma' mediċini oħra fl-istess infużjoni ħlief mad-dilwent. Ma għat osservata l-ebda inkompatibilità bejn Trabectedin Accord u polyvinylchloride (PVC) u l-boroż tal-polyethylene (PE) u l-pajpijiet, u sistemi t'aċċess vaskulari impjantabbli tat-titanju.

Meta Trabectedin Accord jintuża flimkien ma' PLD, l-pajp ta' ġol-vina għandu jitlaħlaħ sew b'soluzzjoni għall-infużjoni ta' 50 mg/ml (5%) glucose wara l-ġhoti ta' PLD u qabel l-ġhoti ta' Trabectedin Accord. L-użu ta' kwalunkwe dilwent ieħor minbarra soluzzjoni għall-infużjoni ta' 50 mg/ml (5%) glucose jista' jikkawża preċipitazzjoni ta' PLD. (Ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' PLD għall-istruzzjonijiet speċifiċi dwar l-immaniġġjar)

#### *Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni*

*Trabectedin Accord 0.25 mg:* Injetta 5 ml ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet ġol-kunjett.

*Trabectedin Accord 1 mg:* Injetta 20 ml ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet ġol-kunjett.

Siringa hija użata biex jiġi injettat l-ammont korrett ta' ilma sterili għal injezzjonijiet ġol-kunjett. Ċaqlaq il-kunjett sakemm ikun hemm jinħall kollox. Is-soluzzjoni rikostitwita tirriżulta f'soluzzjoni ċara, bla kulur jew xi ffit safranija, essenzjalment hielsa minn frak viżibbli.

Din is-soluzzjoni rikostitwita fiha 0.05 mg/ml ta' trabectedin. Hija teħtieġ aktar dilwizzjoni u għandha tintuża darba biss.

#### *Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni*

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita b'soluzzjoni għal infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew soluzzjoni ta' glucose għal infużjoni 50 mg/ml (5%). Il-volum meħtieġ huwa kkalkulat kif ġej:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{dożaġġ individwali (mg/m}^2\text{)}}{0.05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Erja Superfiċjali tal-Ġisem

L-ammont adattat tas-soluzzjoni rikostitwita għandu jiġi miġbud mill-kunjett. Jekk l-ġhoti ġol-vini għandu jsir permezz ta' linja ċentrali fil-vina, žid is-soluzzjoni rikostitwita fil-borża tal-infużjoni li jkun fiha  $\geq 50$  ml tad-dilwent (soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew

soluzzjoni għall-infużjoni ta' glucose 50 mg/ml (5%)), biex b'hekk il-konċentrazzjoni ta' trabectedin fis-soluzzjoni għall-infużjoni tkun  $\leq 0.030$  mg/ml.

Jekk aċċess għal vina ċentrali ma jkunx possibbli u tkun trid tintuża vina periferali, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi miżjuda go borża tal-infużjoni li fiha  $\geq 1,000$  ml ta' dilwent (soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew soluzzjoni għall-infużjoni ta' glucose 50 mg/ml (5%).

Soluzzjonijiet parenterali għandhom jiġu eżaminati viżwalment għal frak qabel l-ġholi għol-vini. La darba l-infużjoni hija ippreparata, hija għandha tingħata minnufih.

#### Stabbilità waqt l-użu tas-soluzzjonijiet

##### *Soluzzjoni rikostitwita*

Wara r-rikostituzzjoni, stabbilità kimika u fiżika ntweriet għal 30 siegħa f'temperatura ta' 20 °C sa 25 °C u 2 °C sa 8 °C.

Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun dilwita u użata minnufih. Jekk ma tkunx dilwita u użata minnufih, il-hinijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu tal-prodott rikostitwit huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ikunu mhux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2 °C sa 8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi ikkontrollati u ivalidati.

##### *Soluzzjoni dilwita*

Wara li jkun dilwit, l-istabbilità kimika u fiżika tal-prodott intweriet sa 30 siegħa f'temperatura sa 25 °C.

Mil-lat mikrobijologiku, sakemm il-metodu tal-ftuħ/rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-hażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.