

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trabectedin/Teva 0,25 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Trabectedin/Teva 1 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Trabectedin/Teva 0,25 mg

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 0,25 mg τραβεκτεδίνης.

Ένα ml ανασυσταμένου διαλύματος περιέχει 0,05 mg τραβεκτεδίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 4,65 mg καλίου.

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

Trabectedin/Teva 1 mg

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 1 mg τραβεκτεδίνης.

Ένα ml ανασυσταμένου διαλύματος περιέχει 0,05 mg τραβεκτεδίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 18,59 mg καλίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

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

Για τη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών το Trabectedin/Teva χορηγείται κάθε τρεις εβδομάδες ως 3ωρη έγχυση σε δόση 1,1 mg/m², αμέσως μετά από PLD 30 mg/m². Για να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο αντιδράσεων από την έγχυση PLD, η αρχική δόση χορηγείται με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 1 mg/λεπτό. Εάν δεν παρατηρείται αντίδραση κατά την έγχυση, οι επόμενες εγχύσεις PLD μπορούν να χορηγούνται σε χρονική διάρκεια 1 ώρας (βλέπε επίσης Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος [SmPC] της PLD για ειδικές οδηγίες χορήγησης).

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

Απαιτούνται τα ακόλουθα κριτήρια ώστε να επιτραπεί η θεραπεία με το Trabectedin/Teva:

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

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

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

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

Ρυθμίσεις της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Πριν την επανάληψη της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να πληρούν τα κριτήρια αναφοράς που καθορίζονται παραπάνω. Εάν λαμβάνει χώρα οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμβάματα οποιαδήποτε στιγμή μεταξύ των κύκλων, η δόση πρέπει να μειώνεται ένα επίπεδο, σύμφωνα με τον πίνακα 1 παρακάτω, για τους επόμενους κύκλους:

- Ουδετεροπενία $< 500/\text{mm}^3$ που διαρκεί για περισσότερες από 5 ημέρες ή συνοδεύεται με πυρετό ή λοίμωξη
- Θρομβοπενία $< 25.000/\text{mm}^3$
- Αύξηση της χολερυθρίνης $> \text{ULN}$ ή/και αλκαλική φωσφατάση $> 2,5 \times \text{ULN}$

- Αύξηση στις αμινοτρανσφεράσες (AST ή ALT) > 2,5 x ULN (μονοθεραπεία) ή > 5 x ULN (θεραπεία συνδυασμού), η οποία δεν αποκαθίσταται έως την ημέρα 21
- Οποιοσδήποτε άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού 3 ή 4 (όπως ναυτία, έμετος, κόπωση)

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

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

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

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

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

Διάρκεια της θεραπείας

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ηλικιωμένοι

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή και μπορεί να απαιτούνται ρυθμίσεις της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία καθώς αυξάνεται η συστηματική έκθεση στην τραβεκτεδίνη και μπορεί να αυξάνεται ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας. Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης αναφοράς στον ορό δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με Trabectedin/Teva. Οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trabectedin/Teva καθώς μπορεί να

ενδείκνυται ρυθμίσεις της δόσης (βλ. Πίνακα 1 και παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Τρόπος χορήγησης

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

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ουδετεροπενία και θρομβοπενία

Έχουν αναφερθεί πολύ συχνά βαθμού 3 ή 4 ουδετεροπενία και θρομβοπενία που σχετίζονται με τη θεραπεία με Trabectedin/Teva. Θα πρέπει να διεξάγεται πλήρες αιμοδιάγραμμα συμπεριλαμβανομένου διαφορικού και μέτρηση αριθμού αιμοπεταλίων πριν την έναρξη, εβδομαδιαίως για τους πρώτους δύο κύκλους και στη συνέχεια μία φορά μεταξύ των κύκλων (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν πυρετό θα πρέπει να αναζητήσουν έγκαιρα ιατρική φροντίδα. Εάν παρατηρηθεί αυτό, θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσα υποστηρικτική θεραπεία.

Το Trabectedin/Teva δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με αριθμό ουδετεροφίλων αναφοράς μικρότερο από 1.500 κύτταρα/mm³ και αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από 100.000 κύτταρα/mm³. Εάν παρατηρηθεί σοβαρή ουδετεροπενία (ANC < 500 κύτταρα/mm³) που διαρκεί περισσότερες από

5 ημέρες ή συνοδεύεται με την εμφάνιση πυρετού ή λοίμωξης, συστήνεται η μείωση των δόσεων (βλ. παράγραφο 4.2).

Ναυτία και έμετος

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

Ραβδομύλυση και σοβαρές αυξήσεις της CPK (> 5 x ULN)

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

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

Μη φυσιολογικές Δοκιμασίες Ηπατικής Λειτουργίας (LFT)

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

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

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

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

Αλλεργικές αντιδράσεις

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

Καρδιακή δυσλειτουργία

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

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

Ασθενείς με LVEF μικρότερο από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού (LVEF <LLN), προηγούμενη

αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης > 300 mg/m², ηλικίας > 65 ετών ή ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (ειδικά όσοι λαμβάνουν καρδιακή φαρμακευτική αγωγή) ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιακής δυσλειτουργίας κατά τη θεραπεία με τραβεκτεδίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη.

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

Σύνδρομο τριχοειδούς διάχυσης (CLS)

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

Άλλες

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

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

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

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

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

Οι άνδρες σε γόνιμη ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 5 μήνες μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.6).

Το φάρμακο αυτό περιέχει 1,28 mmol (ή 50,22 mg) καλίου ανά 2,7 mg τραβεκτεδίνης. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου καλίου.

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων ουσιών στην τραβεκτεδίνη

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

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

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

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

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

Η τραβεκτεδίνη μπορεί να έχει γονοτοξικές επιδράσεις. Θα πρέπει να αναζητηθούν συμβουλές για τη διατήρηση των ωαρίων ή του σπέρματος προ της θεραπείας, λόγω της πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας εξαιτίας της θεραπείας με Trabectedin/Teva. Συνιστάται επίσης γενετική καθοδήγηση για ασθενείς που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδιά μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

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

Περίληψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε πίνακα

Το παρακάτω προφίλ ασφάλειας του Trabectedin/Teva βασίζεται σε ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές, σε μελέτες ασφάλειας μετά την έγκριση και σε αυθόρμητες αναφορές.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με σάρκωμα μαλακών μορίων και καρκίνο των ωοθηκών οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με το συνιστώμενο σχήμα τραβεκτεδίνης σε κάθε ένδειξη. Έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο ανεπιθύμητες ενέργειες όσο και εργαστηριακές τιμές για παροχή συχνοτήτων.

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

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ουδετεροπενική λοίμωξη	Σηψαιμία	Σηπτικό σοκ	
Διαταραχές του	Ουδετεροπενία	Εμπύρετη		

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία Αναμία Λευκοπενία	ουδετεροπενία		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Αφυδάτωση Υποκαλιαιμία		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη Δυσγευσία Περιφερική αισθητική νευροπάθεια Συγκοπή*		
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών* Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας*		
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση Έξαψη	Σύνδρομο τριχοειδούς διάχυσης	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια Βήχας	Πνευμονική εμβολή*	Πνευμονικό οίδημα	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος Ναυτία Έμετος Δυσκοιλιότητα Διάρροια Στοματίτιδα	Δυσπεψία		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση		Ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σύνδρομο παλαμο-πελματίας ερυθροδυσαισθησίας*	Εξάνθημα Αλωπεκία Υπέρχρωση δέρματος*		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος	Αρθραλγία Μυαλγία	Ραβδομύλυση	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση Πυρεξία Οίδημα Φλεγμονή	Αντίδραση της θέσης ένεσης	Εξαγγείωση Νέκρωση μαλακών μορίων	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
	βλεννογόνου *			
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Μειωμένη λευκωματίνη αίματος	Μειωμένο σωματικό βάρος		

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

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Ουδετεροπενία:

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

Θρομβοκυτταροπενία:

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

Αναιμία:

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

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Αυξήσεις των AST/ALT:

Ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη των μέγιστων τιμών ήταν 5 ημέρες τόσο για την AST όσο και για την ALT. Οι περισσότερες τιμές μειώθηκαν σε βαθμό 1 ή υποχώρησαν έως την ημέρα 14-15 (βλ.

παράγραφο 4.4). Η ανάλυση ανά κύκλο που διεξήχθη σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε σχήμα μονοθεραπείας κατέδειξε αυξήσεις βαθμού 3 των AST και ALT σε 12% και 20% των κύκλων αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις βαθμού 4 των AST και ALT σε 1% και 2% των κύκλων αντίστοιχα. Οι περισσότερες αυξήσεις τρανσαμινασών βελτιώθηκαν σε βαθμό 1 ή στα επίπεδα προ της επανάληψης της θεραπείας εντός 15 ημερών, και λιγότερο από 2% των κύκλων είχαν χρόνους επανόρθωσης μεγαλύτερους των 25 ημερών. Οι αυξήσεις των ALT και AST δεν ακολούθησαν αθροιστική μορφή αλλά επέδειξαν τάση λιγότερο σοβαρών αυξήσεων κατά τη διάρκεια του χρόνου.

Υπερχοληρυθριναιμία:

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

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

Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις

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

Σύνδρομο τριχοειδούς διάχυσης (CLS): Περιπτώσεις Συνδρόμου τριχοειδούς διάχυσης (Capillary Leak Syndrome, CLS) έχουν αναφερθεί με την τραβεκτεδίνη (συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων με θανατηφόρα έκβαση) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τις επιδράσεις της υπερδοσολογίας με τραβεκτεδίνη. Οι κύριες αναμενόμενες τοξικότητες είναι γαστρεντερικές, καταστολή του μυελού των οστών και ηπατική τοξικότητα. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο διαθέσιμο για την τραβεκτεδίνη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και θα πρέπει να ξεκινούν συμπτωματικά μέτρα υποστηρικτικής φροντίδας, όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικός παράγοντας, Άλλα φυτικά αλκαλοειδή και φυσικά προϊόντα, κωδικός ATC: L01CX01.

Μηχανισμός δράσης

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Ηλεκτροκαρδιογραφικές (ΗΚΓ) παρακλινικές εξετάσεις

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τραβεκτεδίνης σε σάρκωμα μαλακών μορίων βασίζεται σε τυχαιοποιημένη δοκιμή σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό λιποσάρκωμα ή λειομυοσάρκωμα, των οποίων η νόσος είχε παρουσιάσει εξέλιξη ή υποτροπή μετά τη θεραπεία με τουλάχιστον ανθρακυκλίνες και ιφωσφαμίδη. Σε αυτή τη δοκιμή η τραβεκτεδίνη χορηγήθηκε είτε στα 1,5 mg/m² ως 24ωρη ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες ή στα 0,58 mg/m² εβδομαδιαίως ως 3ωρη ενδοφλέβια έγχυση για 3 εβδομάδες ενός κύκλου 4 εβδομάδων. Η ανάλυση του οριζόμενου από το πρωτόκολλο τελικού χρόνου έως την εξέλιξη (TTP) έδειξε μείωση 26,6% στον σχετικό κίνδυνο εξέλιξης για ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία στην ομάδα των 24-h q3wk [Λόγος Αναλογικών Κινδύνων (HR) = 0,734, Διάστημα Εμπιστοσύνης (CI): 0,554-0,974]. Οι διάμεσες TTP τιμές ήταν 3,7 μήνες (CI: 2,1-5,4 m) στην ομάδα των 24-h q3wk και 2,3 μήνες (CI: 2,0-3,5 m) στην ομάδα των 3-h qwk (p=0,0302). Δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικές διαφορές στη συνολική επιβίωση (OS). Η διάμεση OS με το θεραπευτικό σχήμα 24-h q3wk ήταν 13,9 μήνες (CI: 12,5-18,6) και 60,2% των ασθενών ήταν ζωντανό στο 1 έτος (CI: 52,0-68,5%).

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

Αποτελέσματα από ένα πρόγραμμα διευρυμένης πρόσβασης για ασθενείς με σάρκωμα μαλακών μορίων (STS) (μελέτη ET743-SAR- 3002) καταδεικνύουν ότι μεταξύ των 903 ατόμων που αξιολογήθηκαν για ολική επιβίωση (OS), ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ήταν 11,9 μήνες (95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ): 11,2, 13,8). Η διάμεση επιβίωση ανά ιστολογικό τύπο όγκου ήταν 16,2 μήνες [95% ΔΕ: 14,1, 19,5] για άτομα με λειομυοσαρκώματα και λιποσαρκώματα και 8,4 μήνες [95% ΔΕ: 7,1, 10,7] για άτομα με άλλους τύπους σαρκωμάτων. Η διάμεση επιβίωση για άτομα με λιποσάρκωμα ήταν 18,1 μήνες [95% ΔΕ: 15,0, 26,4] και για άτομα με λειομυοσάρκωμα 16,2 μήνες [95% ΔΕ: 11,7, 24,3].

Επιπλέον δεδομένα αποτελεσματικότητας είναι διαθέσιμα από μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη φάσης III που συνέκρινε την τραβεκτεδίνη με την δακαρβαζίνη (Μελέτη

ET743-SAR-3007) σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία για μη εξαιρεσίσιμο ή μεταστατικό λιποσάρκωμα ή λειομυοσάρκωμα, οι οποίοι είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με σχήμα που περιελάμβανε τουλάχιστον μια ανθρακυκλίνη και ιφροσφαμίδη ή ένα σχήμα που περιελάμβανε ανθρακυκλίνη και ένα επιπλέον σχήμα κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Οι ασθενείς στο σκέλος της τραβεκτεδίνης απαιτούνταν να λαμβάνουν δεξαμεθαζόνη 20 mg με ενδοφλέβια ένεση πριν από κάθε έγχυση τραβεκτεδίνης. Συνολικά, 384 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της τραβεκτεδίνης [1,5 mg/m² μία φορά κάθε 3 εβδομάδες (q3wk 24-h)] και 193 ασθενείς στην ομάδα της δακαρβαζίνης (1 g/m² μία φορά κάθε 3 εβδομάδες). Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 56 έτη (εύρος 17 έως 81), με το 30% να είναι άνδρες, το 77% Καυκάσιοι, το 12% Αφροαμερικανοί και το 4% Ασιάτες. Οι ασθενείς στα σκέλη της τραβεκτεδίνης και της δακαρβαζίνης έλαβαν κατά μέσο όρο 4 και 2 κύκλους θεραπείας, αντίστοιχα. Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση (OS), η οποία περιελάμβανε 381 συμβάντα θανάτου (66% του συνόλου των τυχαιοποιημένων ασθενών): 258 (67,2%) θάνατοι στην ομάδα της τραβεκτεδίνης και 123 (63,7%) θάνατοι στην ομάδα της δακαρβαζίνης (HR 0,927 [95% ΔΕ: 0,748, 1,150, p=0,4920]). Η τελική ανάλυση έδειξε απουσία σημαντικής διαφοράς με τη διάμεση παρακολούθηση επιβίωσης των 21,2 μηνών να οδηγεί σε έναν διάμεσο 13,7 μηνών (95% ΔΕ: 12,2, 16,0) για το σκέλος της τραβεκτεδίνης και 13,1 μηνών [95% ΔΕ: 9,1, 16,2] για το σκέλος της δακαρβαζίνης. Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη ET743-SAR-3007

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

Επιπρόσθετα δεδομένα αποτελεσματικότητας είναι διαθέσιμα από μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής χορήγησης, πολυκεντρική μελέτη φάσης II [JapicCTI-121850] που διενεργήθηκε σε Ιάπωνες ασθενείς με σάρκωμα σχετιζόμενο με χρωμοσωμική αντιμετάθεση (TRS), με συνηθέστερους τύπους το μυξοειδές σάρκωμα από στρογγυλοκύτταρα (n=24), το αρθρικό σάρκωμα (n=18), το μεσεγχευματικό χονδροσάρκωμα (n=6) και το εξωσκελετικό σάρκωμα Ewing/PNET, το κυψελιδικό σάρκωμα μαλακών μορίων, και το σάρκωμα εκ διαυγών κυττάρων (n=5 έκαστο). Η μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τραβεκτεδίνης έναντι της βέλτιστης υποστηρικτικής φροντίδας (BSC) ως θεραπεία δεύτερης ή μεταγενέστερης γραμμής για ασθενείς με προχωρημένο TRS που δεν ανταποκρίνονταν ή ήταν δυσανεκτικοί στο τυπικό χημειοθεραπευτικό σχήμα. Οι ασθενείς έλαβαν τη δόση τραβεκτεδίνης των 1,2 mg/m² που συνιστάται για τους Ιάπωνες ασθενείς [1,2 mg/m² άπαξ κάθε 3 εβδομάδες (q3wk 24-h)]. Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 76 Ιάπωνες ασθενείς, εκ των οποίων 73 ασθενείς συμπεριελήφθησαν στην ομάδα τελικής ανάλυσης. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), η οποία έδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση υπέρ της τραβεκτεδίνης έναντι της BSC [HR=0,07, 95% ΔΕ: 0,03-0,16, p<0,0001], με μια διάμεση PFS 5,6 μηνών στην ομάδα της τραβεκτεδίνης [95% ΔΕ: 4,1-7,5] και

0,9 μηνών στην ομάδα της BSC [95% ΔΕ: 0,7-1,0]. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν την αντικειμενική ανταπόκριση η οποία αναλύθηκε με βάση τα κριτήρια RECIST και Choi. Σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τραβεκτεδίνη ήταν 3 (8,1%, 95% ΔΕ: 1,7-21,9%) και 0 (0%, 95% ΔΕ: 0,0-9,7%) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα, ενώ το ποσοστό κλινικού οφέλους (CBR) ήταν 24 (64,9%, 95% ΔΕ: 47,5-79,9%) έναντι 0 (0%, 95% ΔΕ: 0,0-9,7%), αντίστοιχα. Σύμφωνα με τα κριτήρια Choi το ORR μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τραβεκτεδίνη ήταν 4 (10,8%, 95% ΔΕ: 3,0-25,4%) και 0 (0%, 95% ΔΕ: 0,0-9,7%) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα, ενώ το CBR ήταν 7 (18,9%, 95% ΔΕ: 8,0-35,2%) έναντι 0 (0%, 95% ΔΕ: 0,0-9,7%), αντίστοιχα.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού Τραβεκτεδίνης/PLD σε υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών βασίζεται στην ET743-OVA-301, τυχαιοποιημένη φάσης 3 μελέτη 672 ασθενών που έλαβαν είτε τραβεκτεδίνη (1,1 mg/m²) και PLD (30 mg/m²) κάθε 3 εβδομάδες είτε PLD (50 mg/m²) κάθε 4 εβδομάδες. Η κύρια ανάλυση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) διεξήχθη σε 645 ασθενείς με μετρήσιμη νόσο και εκτιμήθηκε με ανεξάρτητη ακτινολογική εξέταση. Η θεραπεία με την ομάδα συνδυασμού οδήγησε σε 21% μείωση του κινδύνου για εξέλιξη της νόσου σε σύγκριση με PLD μόνο (HR=0,79, CI: 0,65-0,96, p=0,0190). Οι δευτερεύουσες αναλύσεις PFS και ποσοστού απόκρισης ενόησαν επίσης την ομάδα συνδυασμού. Τα αποτελέσματα των κύριων αναλύσεων αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον πίνακα παρακάτω:

Αναλύσεις αποτελεσματικότητας από την ET743-OVA-301

	Τραβεκτεδίνη+P LD	PLD	Λόγος Κινδύνου/ Πιθανοτήτων	p-τιμή
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη				
Ανεξάρτητη ακτινολογική εξέταση, μετρήσιμη νόσος*	n=328	n=317		
Διάμεσος PFS (95% CI) (μήνες)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^α
12 μήνες ποσοστό PFS (95% CI) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Ανεξάρτητη ογκολογική εξέταση, όλοι οι τυχαιοποιημένοι	n=336	n=335		
Διάμεσος PFS (95% CI) (μήνες)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^α
Συνολική Επιβίωση (Τελική ανάλυση - n=522 συμβάματα)				
Όλοι οι τυχαιοποιημένοι	n=337	n=335		
Διάμεσος OS (95% CI) (μήνες)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^α
Συνολική ανάλυση σε πληθυσμό ευαίσθητο στην πλατίνα (Τελική ανάλυση n=316 συμβάματα)				
	n=218	n=212		
Διάμεσος OS (95% CI) (μήνες)	27,0 (24,1-31,4)	24,1 (20,9-25,9)	0,83 (0,67-1,04)	0,1056 ^α
Συνολικό Ποσοστό Απόκρισης (ORR)				
Ανεξάρτητη ακτινολογική εξέταση, όλοι οι τυχαιοποιημένοι	n=337	n=335		
ORR (95% CI) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^β

* Κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας

^α Έλεγχος log rank

^β Έλεγχος του Fisher

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

μονοθεραπείας με PLD (HR=0,66, CI: 0,52-0,85).

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

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

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

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

Ο συνδυασμός Τραβεκτεδίνης+PLD σε υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών αξιολογήθηκε επίσης στη μελέτη ET743-OVC-3006, φάσης 3 μελέτη στην οποία γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών, αφού βρέθηκαν ακατάλληλες για δεύτερο σχήμα που περιέχει πλατίνα, τυχαιοποιήθηκαν στην Τραβεκτεδίνη (1,1 mg/m²) και στο PLD (30 mg/m²) κάθε 3 εβδομάδες ή στο PLD (50 mg/m²) κάθε 4 εβδομάδες. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη έπρεπε να είναι ευαίσθητοι στην πλατίνα (PFI \geq 6 μήνες) μετά από το πρώτο τους σχήμα που περιείχε πλατίνα και να παρουσιάζουν ολική ή μερική απόκριση σε χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής βασισμένη στην πλατίνα (χωρίς περιορισμούς PFI), ήτοι αυτοί οι ασθενείς μπορούσαν να είναι είτε ευαίσθητοι στην πλατίνα (PFI \geq 6 μήνες) είτε ανθεκτικοί στην πλατίνα (PFI < 6 μήνες) μετά από το δεύτερο σχήμα που περιείχε πλατίνα. Μία post hoc ανάλυση έδειξε ότι το 42% των ατόμων που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν ανθεκτικά στην πλατίνα (PFI < 6 μήνες) μετά από το τελευταίο τους σχήμα που περιείχε πλατίνα.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ET743-OVC-3006 ήταν η συνολική επιβίωση και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν PFS και ORR. Η μελέτη είχε μέγεθος ένταξης περίπου 670 ασθενών για την παρατήρηση 514 θανάτων με στόχο την ανίχνευση κινδύνου HR τάξεως 0,78 για συνολική επιβίωση με 80% ισχύ και αμφίπλευρο επίπεδο σημαντικότητας τάξεως 0,05 καταναμημένο σε δύο προγραμματισμένες αναλύσεις για τη συνολική επιβίωση, ενδιάμεση (60% ή 308/514 θάνατοι) και τελική ανάλυση (514 θάνατοι). Δύο πρώιμες, μη προγραμματισμένες αναλύσεις ματαιότητας διεξήχθησαν μετά από αίτημα της Ανεξάρτητης Επιτροπής Παρακολούθησης Δεδομένων (Independent Data Monitoring Committee – IDMC). Μετά από τη δεύτερη ανάλυση ματαιότητας που διεξήχθη στο 45% των οργανωμένων συμβάντων (232/514 θάνατοι), η Επιτροπή συνέστησε τη διακοπή της μελέτης λόγω (1) ματαιότητας της κύριας ανάλυσης στη συνολική επιβίωση και (2) αυξημένου κινδύνου βάσει ανισορροπίας των ανεπιθύμητων ενεργειών που δεν ευνοούσαν το σχήμα Τραβεκτεδίνης+PLD. Στο αρχικό στάδιο τερματισμού της μελέτης, 9% (52/572 θεραπευτική αντιμετώπιση) των ατόμων διέκοψαν τη θεραπεία, 45% (260/576 τυχαίοι) διέκοψαν την παρακολούθηση και 54% (310/576 τυχαίοι) λογοκρίθηκαν από την αξιολόγηση συνολικής επιβίωσης, αποκλείοντας αξιόπιστες εκτιμήσεις καταληκτικών σημείων PFS και OS.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στη μελέτη SAR-2005 φάσης I-II, εγγράφηκε ένα σύνολο 50 παιδιατρικών ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα, σάρκωμα Ewing ή σάρκωμα μαλακών μορίων διαφορετικό από το ραβδομυοσάρκωμα. Οκτώ ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δόση 1,3 mg/m² και 42 με 1,5 mg/m². Το Trabectedin χορηγήθηκε ως μια 24ωρη ενδοφλέβια έγχυση κάθε 21 ημέρες. Σαράντα ασθενείς αξιολογήθηκαν πλήρως ως προς την απόκριση. Παρατηρήθηκε μία μερική απόκριση (PR)

κεντρικώς επιβεβαιωμένη: συνολικό ποσοστό απόκρισης (RR): 2,5%, διάστημα εμπιστοσύνης CI 95% (0,1%-13,2%). Η PR αντιστοιχούσε σε έναν ασθενή με κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα. Η διάρκεια της απόκρισης ήταν 6,5 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν αποκρίσεις σε σάρκωμα Ewing και σάρκωμα μαλακών μορίων διαφορετικό από το ραβδομυοσάρκωμα (NRSTS), [RR: 0% CI 95% (0%-30,9%)]. Σε τρεις ασθενείς επετεύχθη σταθερή νόσος (ένας με ραβδομυοσάρκωμα μετά από 15 κύκλους, ένας με ατρακτοκυτταρικό σάρκωμα μετά από 2 κύκλους και ένας με σάρκωμα Ewing μετά από 4 κύκλους).

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Η συστηματική έκθεση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ως έγχυση με σταθερό ρυθμό, είναι ανάλογη της δόσης σε δόσεις έως και 1,8 mg/m². Το φαρμακοκινητικό προφίλ της τραβεκτεδίνης είναι σύμφωνο με το μοντέλο πολλαπλών διαμερισμάτων.

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

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμών κατέδειξε ότι η κάθαρση της τραβεκτεδίνης στο πλάσμα δεν επηρεάζεται από την ηλικία (εύρος 19-83 έτη), το φύλο, το συνολικό βάρος σώματος (εύρος: 36 έως 148 kg) ή το εμβαδόν επιφανείας σώματος (εύρος: 0,9 έως 2,8 m²). Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις της τραβεκτεδίνης στο πλάσμα που παρατηρήθηκαν στον ιαπωνικό πληθυσμό σε επίπεδο δόσης 1,2 mg/m² ήταν αντίστοιχες με εκείνες που ελήφθησαν στον μη ιαπωνικό δυτικό πληθυσμό σε δόση 1,5 mg/m².

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τραβεκτεδίνης αξιολογήθηκε σε 15 καρκινοπαθείς σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 0,58 έως 1,3 mg/m² χορηγούμενες ως 3ωρη έγχυση. Η γεωμετρική μέση έκθεση κανονικοποιημένη ως προς τη δόση της τραβεκτεδίνης (AUC) αυξήθηκε κατά 97% (90% CI: 20%, 222%) σε 6 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (αύξηση των επιπέδων της χολερυθρίνης στον ορό από 1,5 έως 3 x ULN και αύξηση των αμινοτρανσφερασών (AST ή ALT) < 8 x ULN) κατόπιν χορήγησης μονής δόσης τραβεκτεδίνης 0,58 mg/m² (n=3) ή 0,9 mg/m² (n=3) σε σύγκριση με 9 ασθενείς με κανονική ηπατική λειτουργία κατόπιν χορήγησης μονής δόσης τραβεκτεδίνης 1,3 mg/m² (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

Οι επιδράσεις της τραβεκτεδίνης στην καρδιαγγειακή και στην αναπνευστική λειτουργία ερευνήθηκαν *in vivo* (αναισθητοποιημένες μαϊμούδες *Cynomolgus*). Επιλέχθηκε πρόγραμμα έγχυσης 1 ώρας για επίτευξη μέγιστων επιπέδων στο πλάσμα (τιμές C_{\max}) στο εύρος αυτών που παρατηρήθηκαν στην κλινική. Τα επίπεδα τραβεκτεδίνης στο πλάσμα που επιτεύχθηκαν ήταν $10,6 \pm 5,4$ (C_{\max}), υψηλότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν σε ασθενείς μετά από έγχυση 1.500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ για 24 (C_{\max} $1,8 \pm 1,1$ ng/ml) και παρόμοια με αυτά που επιτεύχθηκαν μετά από χορήγηση της ίδιας δόσης με 3ωρη έγχυση (C_{\max} $10,8 \pm 3,7$ ng/ml).

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

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

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

Σε μια μελέτη κατά την οποία αρουραίοι σε κατάσταση εγκυμοσύνης έλαβαν ενδοφλεβίως μία μοναδική δόση 0,061 mg/kg ^{14}C -τραβεκτεδίνης, παρατηρήθηκε μεταφορά της τραβεκτεδίνης

διαμέσου του πλακούντα και έκθεση του εμβρύου. Η μέγιστη συγκέντρωση ραδιενέργειας στους εμβρυϊκούς ιστούς ήταν παρόμοια με αυτήν στο μητρικό πλάσμα ή αίμα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-Αργινίνη υδροχλωρική
Φωσφορικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Καλίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να αραιώνεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστά φιαλίδια

2 χρόνια

Μετά την ανασύσταση

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

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

Μετά την αραιώση

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

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

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Trabectedin/Teva 0,25 mg

Αχρωμο γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με ελαστικό πώμα εισχώρησης βρωμοβουτυλίου, σφραγισμένο με αποσπώμενο (flip-off) κάλυμμα αλουμινίου που φέρει ένα γαλαζοπράσινο δίσκο, το οποίο περιέχει 0,25 mg τραβεκτεδίνης.

Τα φιαλίδια μπορεί να βρίσκονται σε προστατευτικό περίβλημα (ένα διάφανο, άχρωμο, προστατευτικό υμένιο που καλύπτει το φιαλίδιο προσφέροντας επιπλέον προστασία).

Κάθε χάρτινο κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Trabectedin/Teva 1 mg

Άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με ελαστικό πώμα εισχώρησης βρωμοβουτυλίου, σφραγισμένο με αποσπώμενο (flip-off) κάλυμμα αλουμινίου που φέρει ένα ροζ δίσκο, το οποίο περιέχει 1 mg τραβεκτεδίνης.

Τα φιαλίδια μπορεί να βρίσκονται σε προστατευτικό περίβλημα (ένα διάφανο, άχρωμο, προστατευτικό υμένιο που καλύπτει το φιαλίδιο προσφέροντας επιπλέον προστασία).

Κάθε χάρτινο κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία για ενδοφλέβια έγχυση

Το Trabectedin/Teva πρέπει να υποβάλλεται σε ανασύσταση και περαιτέρω αραίωση πριν από την ενδοφλέβια έγχυση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλες άσηπτες τεχνικές για την παρασκευή του διαλύματος έγχυσης (βλ. παράγραφο 6.3).

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με PLD η ενδοφλέβια γραμμή θα πρέπει να υποβάλλεται σε καλή πλύση με 50 mg/ml (5%) διάλυμα γλυκόζης για έγχυση μετά τη χορήγηση PLD και πριν τη χορήγηση Trabectedin/Teva. Η χρήση οποιουδήποτε διαλύματος εκτός από 50 mg/ml (5%) διάλυμα γλυκόζης για έγχυση για αυτή τη γραμμή πλύσης μπορεί να προκαλέσει καθίζηση της PLD (βλ. επίσης παράγραφο 4.2 και Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της PLD για ειδικές οδηγίες χειρισμού).

Οδηγίες για ανασύσταση

Trabectedin/Teva 0,25 mg

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

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

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

Trabectedin/Teva 1 mg

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

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

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

Οδηγίες για αραιώση

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

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

BSA = Επιφάνεια Σώματος

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

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

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

Οδηγίες για χειρισμό και απόρριψη

Το Trabectedin/Teva είναι κυτταροτοξικό αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν και, όπως με τα άλλα ενδεχομένως τοξικά σκευάσματα, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη διάρκεια του χειρισμού. Πρέπει να ακολουθούνται διαδικασίες για ενδεδειγμένο χειρισμό και απόρριψη κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Το προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδεύεται στις ορθές τεχνικές για ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος και θα πρέπει να φορά προστατευτικό ρουχισμό περιλαμβανομένων μάσκας, γυαλιών και γαντιών κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και της αραιώσης. Οι έγκυες μέλη του προσωπικού πρέπει να εξαιρούνται από τον χειρισμό αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

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

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Ολλανδία

Τοπικός Αντιπρόσωπος:

Specifar A.B.E.E,
Λεωφ. Κηφισίας 44
151 25 Μαρούσι
Τηλ. 211 880 5000

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ