

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД, 1 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: трабектедин.

Каждый флакон содержит 1 мг трабектедина.

1 мл восстановленного раствора (концентрата) содержит 0,05 мг трабектедина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: калий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Один или несколько кусков лиофилизированной массы, или куски лиофилизированной массы и порошок, или порошок от белого до коричневатого-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД показан взрослым.

- Распространенные саркомы мягких тканей у пациентов, нечувствительных к антрациклам и ифосфамиду, либо с противопоказаниями к их применению. Эффективность показана в основном у пациентов с липосаркомой и лейомиосаркомой;
- Рак яичников, рецидивирующий после терапии на основе производных платины. ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД применяется в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином (далее по тексту – комбинированная терапия).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии.

Режим дозирования

Для терапии *распространенных сарком мягких тканей* рекомендуемая начальная доза составляет $1,5 \text{ мг/м}^2$ площади поверхности тела в виде 24-часовой внутривенной инфузии с интервалом в 3 недели.

Для терапии *рецидивирующего рака яичников* препарат ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД назначается в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином каждые 3 недели. Препарат ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД вводится в дозе $1,1 \text{ мг/м}^2$ в виде 3-часовой внутривенной инфузии после введения пегилированного липосомального доксорубицина в дозе 30 мг/м^2 в виде 60-минутной внутривенной инфузии.

Всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, например, дексаметазоном 20 мг внутривенно за 30 минут до каждой инфузии препарата ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД, с целью профилактики тошноты и рвоты, а также возможным гепатопротекторным действием. При необходимости могут применяться дополнительные противорвотные средства. Препарат рекомендуется вводить через центральный венозный катетер.

Препарат ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД можно вводить только при следующих лабораторных показателях:

- абсолютном содержании нейтрофилов (АСН) $\geq 1500/\text{мкл}$;
- содержании тромбоцитов $\geq 100000/\text{мкл}$;
- уровне гемоглобина $\geq 9 \text{ г/дл}$;
- концентрации билирубина, не превышающей верхнюю границу нормы;
- активности щелочной фосфатазы (не связанной с поражением костной системы), не превышающей более чем в 2,5 раза верхнюю границу нормы (при повышении активности щелочной фосфатазы, возможно, связанной с поражением костной системы, необходимо определить активность печеночных изоферментов 5-нуклеотидазы или гамма-глутамилтранспептидазы) (ГГТ);
- активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), не превышающих более чем в 2,5 раза верхнюю границу нормы;
- содержании альбумина $\geq 25 \text{ г/л}$;
- клиренсе креатинина $\geq 30 \text{ мл/мин}$.

При комбинированной терапии:

- при концентрации сывороточного креатинина $\leq 1,5$ мг/дл ($\leq 132,6$ мкмоль/л) или клиренсе креатинина ≥ 60 мл/мин;
- активности креатинфосфокиназы (КФК), не превышающей более чем в 2,5 раза верхнюю границу нормы.

Повторные инфузии препарата ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД также проводят только при соблюдении вышеперечисленных критериев. В противном случае инфузию откладывают на срок до 3 недель для достижения соответствия лабораторных показателей крови вышеперечисленным критериям, при этом препарат вводят в той же дозе при отсутствии других негематологических нежелательных реакций 3–4 степени согласно классификации Национального института рака США.

Если токсичность сохраняется более 3 недель, то следует рассмотреть возможность отмены лечения.

Коррекция дозы в ходе лечения

В течение первых двух 3-недельных циклов активности щелочной фосфатазы, КФК, аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) и концентрацию билирубина следует контролировать еженедельно, а в последующих циклах – по крайней мере, 1 раз между инфузиями.

Дозу препарата при следующей инфузии снижают до $1,2$ мг/м² в монотерапии и до $0,9$ мг/м² в комбинированной терапии при появлении в любое время между инфузиями хотя бы одного из следующих явлений:

- нейтропения < 500 /мкл, сохраняющаяся более 5 дней или сопровождающаяся лихорадкой или инфекцией;
- тромбоцитопения < 25000 /мкл;
- повышение концентрации билирубина выше верхней границы нормы;
- повышение активности щелочной фосфатазы (не связанной с поражением костной системы), более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы;
- повышение активности аминотрансфераз (АСТ или АЛТ) более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы, не нормализовавшееся к 21 дню цикла;

При комбинированной терапии:

- повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы, не нормализовавшееся к 21 дню цикла. Дозировка пегилированного липосомального доксорубина также должна быть снижена до 25 мг/м²;

- любая нежелательная реакция 3 или 4 степени тяжести (например, тошнота, рвота, слабость).

После снижения дозы из-за токсичности ее обратное повышение в последующих циклах не рекомендуется. Если какая-либо из токсических реакций вновь появляется в последующих циклах, а лечение дает благоприятный клинический эффект, то доза может быть далее снижена до 1 мг/м² при монотерапии препаратом ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД или до 0,75 мг/м² при применении препарата ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД в комбинированной терапии. Если дозу нужно снизить еще, то следует рассмотреть возможность отмены лечения. Колонистимулирующие факторы могут быть введены для коррекции гематологической токсичности в последующих циклах.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Основываясь на исследованиях монотерапии сарком различных типов, не было выявлено различий в профиле безопасности или эффективности в группе пациентов до 65 лет по сравнению с группой > 65 лет. Популяционный анализ фармакокинетики свидетельствует об отсутствии влияния возраста пациентов на клиренс и объем распределения трабектедина. Поэтому коррекция дозы, исходя только из возраста, обычно не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функций почек

Исследований с участием пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин, при комбинированной терапии < 60 мл/мин) не проводилось, поэтому препарат ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД нельзя применять у этих категорий пациентов. Легкое или средней степени нарушение функций почек, скорее всего, не влияет на фармакокинетику трабектедина.

Пациенты с нарушением функций печени

Воздействие трабектедина возрастает для пациентов с печеночной недостаточностью. Пациенты с повышенным исходным уровнем сывороточного билирубина не должны принимать препарат ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД. Функциональное состояние печени должно отслеживаться в ходе лечения препаратом ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД, при необходимости должна проводиться коррекция дозы.

Дети

ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД не следует применять у детей в возрасте до 18 лет, в связи с риском, связанным с опасениями относительно эффективности (см. раздел 5.1).

Способ применения

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Препарат вводится внутривенно, инфузионно, предпочтительно через центральный венозный катетер.

Инструкции по восстановлению и разбавлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к трабектедину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активная серьезная или неконтролируемая инфекция
- Беременность и период грудного вскармливания

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушение функции печени

Поскольку при печеночной недостаточности степень системного воздействия трабектедина, вероятно, усиливается, и риск гепатотоксичности может повышаться, то за пациентами с клинически значимым поражением печени, например, активным хроническим гепатитом, требуется тщательное наблюдение и при необходимости коррекция дозы. При повышенной концентрации билирубина очередную инфузию трабектедина проводить нельзя.

Изменение функциональных показателей печени

Обратимое острое повышение активности АСТ и АЛТ наблюдалось у пациентов, получающих монотерапию и комбинированную терапию трабектедином. Пациентам с повышенной активностью АСТ, АЛТ или щелочной фосфатазы между циклами введения препарата ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД может потребоваться снижение дозы.

Нарушение функции почек

Перед началом и в ходе лечения следует контролировать клиренс креатинина. Трабектедин нельзя применять у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин в монотерапии или у пациентов с клиренсом креатинина < 60 мл/мин в комбинированной терапии.

Миелосупрессия

Изменения гематологических лабораторных показателей 3–4 степени (нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения и анемия) часто отмечались в клинических исследованиях 2 и 3 фазы у пациентов с саркомой мягких тканей или раком яичников, получавших терапию трабектедином.

В комбинированной терапии очень часто отмечалась лейкопения 3 или 4 степени. Нижняя граница нормы числа нейтрофилов наблюдалась с медианой 15 дней и восстанавливалась в течение недели.

До начала лечения, еженедельно в течение первых 2 циклов и затем 1 раз в течение каждого следующего цикла следует проводить полный анализ крови, включая тромбоциты и лейкоцитарную формулу. Препарат ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД не следует назначать пациентам с нейтропенией менее 1500/мкл, тромбоцитопенией менее 100000/мкл или содержанием гемоглобина менее 9 г/дл. При выявлении тяжелой нейтропии (абсолютное число нейтрофилов менее 500/мкл) в течение более 5 дней или нейтропии, сопровождающейся лихорадкой или инфекцией, или тяжелой тромбоцитопенией (содержание тромбоцитов менее 25000/мкл) рекомендуется уменьшение дозы.

Нейтропения – наиболее частое проявление гематологической токсичности. Нейтропения 3 и 4 степени наблюдалась соответственно в 19 % и 8 % циклов. Нейтропения была обратимой и редко сопровождалась лихорадкой или инфекцией.

Тромбоцитопения 3 и 4 степени отмечалась в 3 % и < 1 % циклов соответственно. Связанное с тромбоцитопенией кровотечение было у < 1 % пациентов при лечении в режиме монотерапии. Анемия выявлена у 93 % и 94 % пациентов при монотерапии и комбинированной терапии соответственно. Анемия 3 и 4 степени зарегистрирована в 3 % и 1 % циклов соответственно.

Тошнота и рвота

Тошнота и рвота 3–4 степени часто отмечались у пациентов, получавших терапию трабектедином. Всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, например, дексаметазоном. При необходимости могут применяться дополнительные противорвотные средства.

Рабдомиолиз и тяжелое повышение активности КФК (превышение верхней границы нормы более чем в 5 раз)

В клинических исследованиях 2 и 3 фазы у 4 % пациентов с саркомой мягких тканей отмечалось увеличение активности КФК (3–4 степени), сопровождавшееся почечной

недостаточностью, рабдомиолизом и другими видами токсичности, связанными с мышечной тканью, например, миозит, мышечная слабость или боль в мышцах. У некоторых пациентов наблюдался летальный исход, обусловленный рабдомиолизом или почечной недостаточностью.

Рабдомиолиз отмечался нечасто, тяжелое повышение активности КФК отмечалось у 2 % пациентов, получавших терапию трабектедином в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином, и обычно сопровождалось миелотоксичностью, тяжелыми нарушениями лабораторных показателей функции печени или почечной недостаточностью.

Таким образом, необходимо вести тщательное наблюдение за активностью КФК и строго соблюдать все рекомендации по ведению терапии во время фазы лечения и перед повторным началом лечения. Трабектедин нельзя применять у пациентов с активностью КФК, превышающей верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза. В случае рабдомиолиза следует незамедлительно начать поддерживающую терапию (нагрузка жидкостью, защелачивание мочи и диализ в зависимости от показаний). Применение препарата прекращают до полного разрешения рабдомиолиза.

Следует проявлять осторожность при применении трабектедина одновременно с препаратами, способными вызвать рабдомиолиз, например, статинами, в связи с возможным увеличением риска возникновения рабдомиолиза.

Реакции в месте введения препарата

Настоятельно рекомендуется проводить инфузию через центральный венозный катетер. При введении трабектедина в периферические вены могут развиваться потенциально тяжелые реакции в месте инъекции. Отмечалось несколько случаев проникновения трабектедина в ткани с развитием некроза и необходимостью хирургического вмешательства. Специфического антидота при проникновении трабектедина в ткани не существует, и терапия таких случаев должна проводиться в соответствии с локальными стандартами терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Следует проявлять осторожность при применении трабектедина одновременно с препаратами, оказывающими гепатотоксическое действие, так как при этом повышается риск гепатотоксичности. В период лечения трабектедином следует избегать употребления алкоголя.

Синдром повышенной проницаемости капилляров

При применении трабектедина отмечались случаи синдрома повышенной проницаемости капилляров (СППК). При возникновении таких симптомов СППК, как отеки неизвестной этиологии с наличием или отсутствием артериальной гипотензии, следует измерить концентрацию альбумина. Быстрое снижение концентрации альбумина может являться показателем СППК. При подтверждении диагноза СППК и исключения других возможных причин вышеописанных симптомов, следует приостановить терапию препаратом ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД и незамедлительно начать соответствующую терапию СППК.

Нарушения сердечной деятельности

В третьей фазе клинических испытаний у 20 (5,2 %) из 378 пациентов с липосаркомой или лейомиосаркомой, получавших до этого антрациклины, были отмечены случаи нарушения сердечной деятельности (включая сердечную недостаточность, острую сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, кардиомиопатию, уменьшение сердечного выброса, диастолическую дисфункцию, дисфункцию левого или правого желудочка), у 15 (4 %) из которых развилась 3 или 4 степень нарушения сердечной деятельности.

Мультивариантный анализ выявленных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с применением трабектедина

При монотерапии сарком L-типа данные мультивариантного анализа исследования фазы 3 продемонстрировали, что предыдущая кумулятивная доза антрациклина $> 300 \text{ мг/м}^2$ и исходная фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) меньше нижнего предела нормы были факторами риска развития связанных с лечением нежелательных реакций со стороны сердца. Мультивариантный анализ объединенных данных 11 исследований, с использованием монотерапии для различных солидных опухолей, продемонстрировал, что возраст > 65 лет и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе также были связаны с увеличением риска развития связанных с лечением нежелательных реакций со стороны сердца. Данные оценки мультивариантного анализа двух исследований рака яичников, в которых использовалась комбинированная терапия (трабектедин+пегилированный липосомальный доксорубицин гидрохлорид), показали повышенный риск развития связанных с лечением нежелательных реакций со стороны сердца для пациентов, применявших сердечные препараты в анамнезе.

У пациентов с ФВЛЖ меньше нижнего предела нормы, предшествующей кумулятивной дозой антрациклина $> 300 \text{ мг/м}^2$ или сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе может наблюдаться повышение риска нарушений сердечной деятельности. Следует проводить исследование сердечной деятельности, включая определение ФВЛЖ с помощью электрокардиограммы или радионуклидной ангиографии, перед началом терапии препаратом ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД и с интервалами 2–3 месяца во время терапии препаратом ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД до ее окончания.

Следует наблюдать за пациентами на предмет развития нежелательных реакций со стороны сердца или дисфункции миокарда, особенно за пациентами с повышенным риском кардиомиопатии после воздействия антрациклинов, с признаками сердечной недостаточности, сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или пожилого возраста (≥ 65 лет).

У пациентов с нежелательными реакциями со стороны сердца 3 или 4 степени, свидетельствующими о кардиомиопатии, или у пациентов с ФВЛЖ меньше нижнего предела нормы (оценивается как абсолютное уменьшение ФВЛЖ на $\geq 15 \%$ или как меньше нижнего предела нормы с абсолютным уменьшением $\geq 5 \%$) следует прекратить применение препарата ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД.

Применение у мужчин и женщин репродуктивного возраста

Применение трабектедина во время беременности может вызывать серьезные врожденные дефекты.

Мужчины и женщины репродуктивного возраста должны пользоваться эффективными методами контрацепции в период лечения и в течение 3 (женщины) или 5 (мужчины) месяцев после окончания лечения. При наступлении беременности женщины должны немедленно известить об этом лечащего врача.

Трабектедин может оказывать генотоксическое действие. Перед началом лечения следует проконсультировать больного о целесообразности консервации спермы из-за возможности развития бесплодия при применении препарата ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД.

Аллергические реакции

В пострегистрационном периоде наблюдения были выявлены редкие случаи реакций гиперчувствительности (очень редко – со смертельным исходом) как при монотерапии, так и при комбинированной терапии.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит калий 7,8 мг, то есть менее 1 ммоль калия (39 мг) в 1 флаконе, то есть по сути «не содержит калия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что концентрация трабектедина увеличивается на 19 % при одновременном применении с дексаметазоном.

Поскольку трабектедин метаболизируется в основном изоферментом CYP3A4, метаболический клиренс трабектедина может понизиться при совместном применении с сильными ингибиторами этого изофермента. Аналогично, совместное применение трабектедина с сильными индукторами изофермента CYP3A4 могут повысить клиренс трабектедина.

Клинические исследования фазы I подтвердили тенденцию к увеличению и уменьшению выведения трабектедина при совместном применении с кетоконазолом и рифампицином соответственно.

Совместное применение трабектедина с 400 мг (дневная доза) кетоконазола, сильным ингибитором изофермента CYP3A4, вызывает увеличение $C_{\max}$ на 21 % и AUC на 66 %. Требуется тщательный мониторинг токсичности у пациентов, принимающих трабектедин совместно с сильными ингибиторами CYP3A4 (в том числе пероральный кетоконазол, интраконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, индинавир, лопинавир, ритонавир, босепревир, нелфинавир, саквинавир, телапревир, нефазодон, кониваптан). Следует избегать таких комбинаций. Применение флюконазола, как местного, так и системного, должно производиться с осторожностью на фоне применения трабектедина. При необходимости применения таких комбинаций необходимо проводить корректировку доз при обнаружении признаков токсичности.

Совместное применение трабектедина с 600 мг (дневная доза) рифампицина, сильным индуктором изофермента CYP3A4, вызывает уменьшение $C_{\max}$ на 22 % и AUC на 31 %. Следует избегать совместного применения трабектедина с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (рифампицин, фенobarбитал, зверобой продырявленный).

Доклинические исследования показали, что трабектедин является субстратом Р-гликопротеина (Р-рр). Одновременное применение ингибиторов Р-рр, например, циклоспорина и верапамила, может изменять распределение и/или выведение трабектедина.

Клиническая значимость этого взаимодействия, например, для развития токсичности в отношении ЦНС, не установлена и следует проявлять осторожность при одновременном применении трабектедина и ингибиторов Р-гликопротеина.

Трабектедин не активирует и не ингибирует основные ферменты системы цитохрома Р450 *in vitro*. Исследования показали сопоставимые показатели плазменной фармакокинетики 30 мг/м² пегилированного липосомального доксорубина при применении 1,1 мг/м² трабектедина по сравнению с монотерапией пегилированным липосомальным доксорубином.

Следует избегать совместного применения препарата ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД с сильными ингибиторами изофермента СYP3A4. Если это не представляется возможным, то необходимо проводить тщательный мониторинг токсичности, а также должна быть рассмотрена возможность уменьшения дозы трабектедина. При одновременном применении трабектедина с фенитоином может снижаться абсорбция фенитоина, приводящая к обострению судорог. Не рекомендуется одновременное применение трабектедина с фенитоином или живыми ослабленными вакцинами. Совместное применение трабектедина и вакцины против желтой лихорадки противопоказано.

При применении трабектедина следует избегать употребления алкоголя в виду гепатотоксичности.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться эффективными методами контрацепции в период лечения и в течение 3 месяцев после его окончания. При наступлении беременности женщины должны немедленно известить об этом лечащего врача.

Мужчины репродуктивного возраста должны пользоваться эффективными методами контрацепции в период лечения и в течение 5 месяцев после его окончания.

Беременность

В настоящее время нет данных о применении трабектедина у беременных женщин.

С учетом данных о механизме действия трабектедина, его применение во время беременности может вызвать серьезные врожденные пороки развития плода. В связи с этим, препарат противопоказан при беременности.

Лактация

Неизвестно, проникает ли трабектедин в грудное молоко.

Грудное вскармливание противопоказано во время приема препарата и в течение 3-х месяцев после завершения терапии.

Фертильность

Трабектедин может оказывать генотоксическое действие. Перед началом лечения следует проконсультировать пациента о целесообразности консервации спермы из-за возможности развития бесплодия при применении препарата ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые нежелательные реакции препарата, такие как слабость/астения, могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Поэтому следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами во время применения препарата ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В фазе 2 и 3 клинических испытаний у пациентов с саркомой мягких тканей, получавших монотерапию трабектедином в рекомендованной дозе, нежелательные реакции 3 и 4 степени были отмечены для 57 % пациентов, где 14 % были оценены как серьезные. Наиболее распространенными реакциями (≥ 20 %) разной степени выраженности были анемия, повышение АСТ/АЛТ, лейкопения, нейтропения, тошнота, чувство усталости, повышение концентрации сывороточной щелочной фосфатазы, сывороточного альбумина, тромбоцитопения, рвота, повышение концентрации сывороточного креатинина, запор, снижение аппетита, повышение концентрации сывороточной КФК, диарея, одышка, головная боль, лихорадка и ладонно-подошвенный синдром. Нежелательные реакции со смертельным исходом были отмечены у 2,3 % пациентов при использовании препарата в монотерапии и у 0,6 % пациентов при использовании в комбинированной терапии. Причиной смертельного исхода являлись панцитопения, нейтропенический сепсис, сепсис, острая почечная недостаточность, миелосупрессия, фебрильная нейтропения (в том

числе с сепсисом), дисфункция печени, почечная или полиорганная недостаточность и рабдомиолиз.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже перечислены нежелательные реакции, которые были расценены как вероятно или возможно связанные с применением трабектедина и которые наблюдались более чем в $\geq 1\%$ случаев. Частоту возникновения нежелательных реакций классифицировали как очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна – на основании имеющихся данных частоту определить невозможно.

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>					
Нейтропеническая инфекция	Сепсис	Септический шок			
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
Нейтропения Тромбоцитопения Анемия Лейкопения	Фебрильная нейтропения				
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
	Гиперчувствительность				
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>					
Снижение аппетита	Дегидратация Гипокалиемия				
<i>Психические нарушения</i>					
Бессонница					
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
Головная боль	Головокружение Дисгевзия Периферическая сенсорная нейропатия Синкопе*				
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
	Ощущение сердцебиения* Дисфункция левого желудочка				

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>					
	Гипотензия Приливы	Синдром лизиса капилляров			
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>					
Диспноэ Кашель	Легочная эмболия*	Отек легких			
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
Боль в животе Тошнота Рвота Запор Диарея Стоматит	Диспепсия				
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>					
Повышение активности АЛТ Повышение активности АСТ Повышение активности щелочной фосфатазы Повышение концентрации билирубина	Повышение активности гамма-глутаминтрансферазы		Печеночная недостаточность		
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
Ладонно-подошвенный синдром*	Сыпь Алопеция Гиперпигментация кожи*				
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>					
Артралгия Боль в спине Повышение активности креатинфосфокиназы	Миалгия	Рабдомиолиз			
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
Слабость Лихорадка Отек Воспаление слизистой*	Реакции в месте инъекции	Кровоизлияние Некроз мягких тканей			

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>					
Повышение концентрации креатинина Снижение концентрации альбумина	Снижение массы тела				

*Нежелательные реакции только для рака яичников.

Описание отдельных нежелательных реакций

Печеночная недостаточность

Были зарегистрированы редкие случаи возникновения печеночной недостаточности (включая случаи со смертельным исходом) у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями при лечении трабектедином. Факторами риска, которые, вероятно, способствовали наблюдаемому в этих случаях увеличению токсичности трабектедина, являлись: применение препарата в дозах, несоответствующих рекомендуемому, возможное взаимодействие с конкурентными субстратами изофермента CYP3A4 или ингибиторами изофермента CYP3A4, или отсутствие профилактики дексаметазоном.

Печеночная недостаточность

В исследовании ET743-SAR-3007, у 33 % пациентов в группе, принимавшей трабектедин, наблюдалось нарушение функции печени 3 степени тяжести и у 2 % наблюдалось нарушение функции печени 4 степени тяжести, которое в основном выражалось в лабораторных нарушениях биохимических показателей функции печени. Обширное лекарственно-опосредованное нарушение функции печени (превышение верхней границы нормы уровня АСТ/АЛТ более чем в 3 раза, превышение верхней границы нормы уровня общего билирубина в 2 или более раза, превышение верхней границы нормы уровня щелочной фосфатазы менее чем в 2 раза до, и в том числе в день первого обнаружения превышения верхней границы нормы уровня общего билирубина в 2 и более раза) было редким; ни у одного из трех пациентов в группе трабектедина нарушение функции печени не прогрессировало до печеночной недостаточности. В указанном исследовании не было смертельных исходов по причине печеночной недостаточности.

Преходящее повышение активности АСТ и АЛТ 3 степени отмечалось, соответственно, в 12 % и 20 % циклов, а 4 степени – соответственно в 1 % и 2 % циклов. Медиана срока

достижения максимальной активности АСТ и АЛТ составила 5 дней. В большинстве случаев эта токсичность снижалась до 1 степени или исчезала к 14–15 дню, и только в < 2 % циклов для ее нормализации требовалось более 25 дней. С увеличением количества инфузий наблюдалась тенденция к уменьшению активности АСТ и АЛТ. Максимальная концентрация билирубина достигалась примерно через 7 дней после начала повышения его концентрации, и через неделю после этого концентрация билирубина нормализовалась. Частота желтухи, гепатомегалии и боли в области печени не превышала 1 %. Смертность пациентов из-за поражения печени не превышала 1 %.

Рабдомиолиз

При комбинированной терапии трабектедином и пегилированным липосомальным доксорубицином менее чем у 1 % пациентов наблюдались клинически значимые случаи возникновения рабдомиолиза. Рабдомиолиз вызвал смерть двух пациентов.

Повышение активности КФК любой степени наблюдалось у 23–26 % пациентов.

Повышение активности КФК в сочетании с рабдомиолизом имели менее 1 % пациентов.

Аллергические реакции

При проведении клинических исследований реакции гиперчувствительности были зарегистрированы у 2 % пациентов как при монотерапии трабектедином, так и при комбинированной терапии. Большинство этих случаев были 1 и 2 степени тяжести. Редкие случаи возникновения реакций гиперчувствительности, с очень редкой частотой смертельных исходов, были зарегистрированы в постмаркетинговом периоде наблюдения как при монотерапии трабектедином, так и при комбинированной терапии.

Проникновение трабектедина в ткани в месте введения и некроз тканей

Редкие случаи проникновения трабектедина в ткани в месте введения с последующим некрозом тканей, требующим хирургического вмешательства, были зарегистрированы в постмаркетинговом периоде наблюдения.

Септический шок

В ходе клинических и постмаркетинговых исследований сообщалось о случаях возникновения септического шока, в том числе со смертельным исходом, у пациентов как при моно-, так и при комбинированной терапии трабектедином.

Одышка

Одышку 3–4 степени, расцененную как связанную с применением трабектедина, имели 2 % пациентов.

Прочие особые популяции

Расовая принадлежность

В группе комбинированной терапии небелые пациенты (в основном, азиаты) имели большую частоту нежелательных реакций степени 3 и 4 по сравнению с белыми пациентами (96 % и 87 % соответственно) и серьезных нежелательных реакций (44 % и 23 % для всех степеней соответственно). Различия в основном были обнаружены для нейтропении (93 % и 66 % соответственно), анемии (37 % и 14 % соответственно) и тромбоцитопении (41 % и 19 % соответственно). Однако, частота развития клинических осложнений, связанных с гематологической токсичностью, таких как тяжелые инфекции или кровотечения, или тех, которые приводили к смерти или отмене терапии, были схожи в обеих популяциях.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (499) 578-02-63

Многоканальный телефон: +7 (499) 578-06-70

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Адрес: 010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

Телефон: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Адрес в интернете: www.ndda.kz

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375-17-299-55-14

Факс: +375-17-299-53-58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Адрес в интернете: www.rceth.by

Республика Армения

Научный Центр Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий им. академика
Э. ГАБРИЕЛЯНА

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/4

Телефон: +(374 60) 83-00-73

Адрес в интернете: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg;

Адрес в интернете: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Данные об эффектах передозировки трабектедина очень ограничены. Основной ожидаемой токсичностью является желудочно-кишечная токсичность, угнетение костного мозга и гепатотоксичность.

Лечение

В настоящее время специфичного антидота для трабектедина нет. В случае передозировки следует контролировать состояние пациента и, при необходимости, проводить симптоматическую поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества; другие алкалоиды растительного происхождения и природные вещества

Код АТХ: L01CX01

Механизм действия

Трабектедин связывается с малой бороздкой ДНК, в результате чего спираль ДНК изгибается в сторону большой бороздки. Это запускает каскад процессов, влияющих на факторы транскрипции ДНК, белки, связывающиеся с ДНК, и механизмы репарации ДНК, что, в конечном итоге, приводит к нарушению клеточного цикла. *In vitro* и *in vivo* трабектедин оказывает антипролиферативное действие на целый ряд культур опухолевых клеток, среди них саркома, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников и меланома.

Фармакодинамические эффекты

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* на ксенотрансплантатных моделях трабектедин показал аддитивный или синергический эффект при совместном применении с доксорубицином.

Дети

В клинических исследованиях дозы 1,5 мг/м² в виде 24 часовой инфузии каждые 3 недели, с участием 42 детей с саркомой (саркома (помимо рабдомиосаркомы) мягких тканей, саркома Юинга и рабдомиосаркома), профиль безопасности совпадал с полученным для взрослых. Однако точных данных по эффективности не получено, и препарат не рекомендован для лечения саркомы у детей.

5.2. Фармакокинетические свойства

Системная экспозиция трабектедина после внутривенной инфузии с постоянной скоростью пропорциональна введенной дозе вплоть до дозы 1,8 мг/м² включительно. Фармакокинетика трабектедина соответствует многокамерной модели распределения с периодом

полувыведения 175 часов. При введении 1 раз в 3 недели накопление препарата в плазме крови не выявлено.

Распределение

Трабектедин имеет большой объем распределения (> 5000 л), что согласуется с экстенсивным распределением по периферическим тканям.

Трабектедин в значительной степени связывается с кислыми альфа-1 гликопротеидами и альбуминами плазмы крови; при общих концентрациях в плазме крови 10 и 100 нг/мл свободная фракция составляет соответственно 2,23 % и 2,72 %.

In vitro доклинические исследования показали, что трабектедин является субстратом многочисленных эффлюксных переносчиков, включая P-gp, MRP2 и потенциально MRP3 и MRP4, но не BCRP. Доклинические модели свидетельствуют о том, что P-gp, MRP2 и MRP3, принимающие участие в печеночном эффлюксе метаболитов трабектедина, имеют важную и отчасти избыточную защитную функцию в отношении токсического поражения печени трабектедином.

Биотрансформация

Трабектедин активно метаболизируется. При клинически значимых концентрациях происходит окисление, осуществляемое изоферментом CYP3A, однако нельзя исключить и вклада других изоферментов системы цитохрома в метаболизм трабектедина.

Существенного глюкуронирования трабектедина не наблюдалось.

Элиминация

После введения радиоактивно меченного трабектедина среднее количество радиоактивности в кале (24 дня) и моче (10 дней) составило соответственно 58 % (17 %) и 5,8 % (1,73 %) от введенной дозы. В неизменном виде с мочой и калом выводится < 1 % введенной дозы препарата. Клиренс трабектедина в цельной крови равен примерно 35 л/час, что составляет примерно половину кровотока через печень человека. Таким образом, захват трабектедина в печени может считаться умеренным. Разброс значений клиренса трабектедина в плазме крови достигает 28–49 %.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Популяционный анализ фармакокинетики показал, что клиренс трабектедина в плазме крови не зависит от массы тела (36–148 кг), площади поверхности тела ($0,9$ – $2,8$ м²), возраста (19–83 года) и пола пациентов.

Почечная недостаточность

Функция почек, определяемая по клиренсу креатинина, в диапазоне, имевшемся у участников клинических исследований ($\geq 30,3$ мл/мин), существенно не влияла на фармакокинетику трабектедина. Для пациентов с клиренсом креатинина $< 30,3$ мл/мин данных нет. Низкое содержание радиоактивного ^{14}C -трабектедина в моче после однократного введения ($< 9\%$ у всех пациентов) позволяет предположить, что нарушение функций почек слабо влияет на выведение трабектедина и его метаболитов.

Печеночная недостаточность

Введение препарата ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД в виде единичной инфузии длительностью 3 ч пациентам с дисфункцией печени (показатели общего билирубина в 1,5–3 раза выше нормы, АЛТ и АСТ – в 8 раз) показало, что нарушение работы печени ведет к усилению воздействия трабектедина.

Лица пожилого возраста

Результаты фармакокинетических анализов показывают, что выведение и объем распределения трабектедина не зависят от возраста. Таким образом, перерасчет начальной дозы трабектедина исходя из потенциальных возрастных изменений в его фармакокинетике не рекомендован (см. раздел 4.2).

Расовая принадлежность

Популяционный фармакокинетический анализ ограниченного числа пациентов не выявил расовых различий в фармакокинетике трабектедина. Клиническое исследование I фазы у ограниченного числа пациентов показало, что концентрация трабектедина в плазме крови у пациентов японского происхождения при применении в дозе $1,2 \text{ мг/м}^2$ была схожа с таковой у пациентов западного происхождения при применении в дозе $1,5 \text{ мг/м}^2$ после окончания лечения.

Дети

Фармакокинетика трабектедина изучалась у 30 детей в возрасте от 2 до 18 лет с резистентными солидными опухолями, включая саркому. Значения фармакокинетических параметров не отличались от таковых у взрослых при использовании одинаковой дозы в пересчете на площадь поверхности тела. Однако окончательные выводы не могут быть сделаны из-за недостаточности данных. Точных данных по эффективности не получено, и препарат не рекомендован для лечения опухолей у детей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза

Калия фосфат однозамещенный

0,1 М раствор калия гидроксида и/или фосфорной кислоты раствор 0,05 М (для коррекции рН)

6.2. Несовместимость

ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, кроме указанных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

После растворения и разбавления раствор химически и физически стабилен в течение 30 часов при 25 °С. После растворения раствор должен быть разведен немедленно. Общее время от растворения до окончания введения пациенту не должно превышать 30 часов.

После восстановления

Восстановленный раствор хранить при температуре ниже 25 °С в течение 30 часов.

С микробиологической точки зрения раствор следует разбавить и использовать немедленно.

В случае, если раствор не был разбавлен и использован немедленно, то срок и условия хранения раствора остаются на усмотрение пользователя, но в норме не должны превышать 24 часа при хранении при 2–8 °С (если только растворение не осуществлялось в контролируемых и проверенных асептических условиях).

После разбавления

Разбавленный раствор хранить при температуре ниже 25 °С в течение 30 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить и перевозить в холодильнике (2–8 °С). Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

Условия хранения после растворения и разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 428,2 мг препарата (соответствует 1 мг трабектедина) во флаконы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 20 мл, герметично укупоренные бромобутиловыми резиновыми пробками, обжаты колпачками комбинированными.

1, 5 или 10 флаконов с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Рекомендации по приготовлению раствора для внутривенной инфузии

Для проведения инфузии препарат ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД растворяют и разбавляют с использованием соответствующих методов асептики и соблюдением правил обращения с цитотоксичными препаратами.

Инструкции по растворению

Во флакон с 1 мг трабектедина добавляют 20 мл стерильной воды для инъекций и встряхивают до полного растворения, получая раствор с концентрацией 0,05 мг/мл. Раствор должен быть прозрачным или опалесцирующим бесцветным или коричневатого-желтого цвета.

Инструкции по разбавлению

Перед инфузией полученный раствор разбавляют.

Для разбавления раствора используют 0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы.

Необходимый объем раствора рассчитывают по формуле:

$$\text{Объем (мл)} = \frac{\text{Площадь поверхности тела (м}^2\text{)} \times \text{индивидуальная доза (мг/м}^2\text{)}}{0,05 \text{ мг/мл}}$$

Препарат ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД нельзя смешивать или разбавлять другими препаратами.

Для инфузии через центральный венозный катетер нужное количество раствора, содержащего необходимую дозу препарата, отбирают из флакона шприцем и вносят в

инфузионный мешок/флакон, содержащий не менее 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы.

При отсутствии возможности инфузии в центральную вену и необходимости введения в периферическую вену нужное количество раствора вводят в инфузионный мешок/флакон, содержащий не менее 1000 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы. После введения инфузионного раствора пегилированного липосомального доксорубина и перед введением препарата ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД система для внутривенного введения должна быть тщательно промыта 5 % водным раствором декстрозы. Пегилированный липосомальный доксорубин нельзя смешивать с 0,9 % раствором натрия хлорида.

Для инфузионного введения длительностью более 4 ч, система внутривенного введения должна быть оснащена полиэфирсульфоновым фильтром с диаметром пор 0,2 мкм для снижения риска воздействия внешних патогенов, которые могут попасть в раствор в ходе приготовления.

Перед введением парентеральные растворы визуально проверяют на предмет отсутствия частиц и изменение цвета.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД – это цитотоксический противоопухолевый препарат и, как и в случае с другими токсическими веществами, при обращении с ним нужно проявлять осторожность.

Следует соблюдать правила обращения и утилизации для цитотоксических препаратов.

При случайном попадании на кожу, в глаза или на слизистые оболочки необходимо немедленно промыть место контакта обильным количеством воды.

Совместимость

Препарат ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД не проявляет несовместимости со стеклянными флаконами типа 1, поливинилхлоридом (ПВХ) и полиэтиленом (ПЭ) инфузионных мешков и трубок, ПЭ и полипропиленом мешков для смешения, полиизопреном резервуаров, а также с титаном или пластмассой внутрисосудистых катетеров.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения:

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru, armenia@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора:

8-800-777-86-04 (бесплатно)

Республика Казахстан:

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Тел.: +7 (701) 731-52-18

E-mail: decalog@nur.kz

Республика Беларусь:

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Тел.: + (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

E-mail: medtehprom@tuf.by

Кыргызская Республика:

ОсОО «ДАСМЕД»

720043, г. Бишкек, ул. Садыгалиева, д.1

Тел.: + (996) 703-699-466

E-mail: pv@dasmed.kg

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.07.2023 № 12897
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ТРАБЕКТЕДИН-ПРОМОМЕД доступна на информационном портале Евразийского экономического союза и информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>