

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Трабектедин-Тева, 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 содержит 0,05 мг трабектедина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: калий, 18,59 мг во флаконе (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Белый или почти белый лиофилизированный порошок или лиофилизированная масса.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Трабектедин-Тева показан к применению у взрослых от 18 лет и старше.

- 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-Тева применяется в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином (далее по тексту - комбинированная терапия).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Трабектедин-Тева следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии.

Режим дозирования

Для терапии *распространенных сарком мягких тканей* рекомендуемая начальная доза составляет 1,5 мг/м² площади поверхности тела в виде 24-часовой внутривенной инфузии с интервалом в 3 недели.

Для терапии *рецидивирующего рака яичников* лекарственный препарат Трабектедин-Тева

назначается в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином (ПЛД) каждые 3 недели. Трабектедин-Тева вводится в дозе 1,1 мг/м² в виде 3-часовой внутривенной инфузии после введения ПЛД в дозе 30 мг/м² 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-Тева, с целью профилактики тошноты и рвоты, а также возможного гепатопротекторного действия. При необходимости могут применяться дополнительные противорвотные средства. Препарат рекомендуется вводить через центральный венозный катетер.

Трабектедин-Тева можно вводить только при следующих лабораторных показателях:

- абсолютном содержании нейтрофилов (АСН) ≥ 1500 /мкл;
- содержании тромбоцитов ≥ 100000 /мкл;
- уровне гемоглобина ≥ 9 г/дл;
- концентрации билирубина, не превышающей верхнюю границу нормы;
- активности щелочной фосфатазы (несвязанной 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 ≥ 25 г/л;
- клиренсе креатинина (КК) ≥ 30 мл/мин.

При комбинированной терапии:

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

Повторные инфузии препарата Трабектедин-Тева 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 (НР) 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 одной из следующих реакций:

- нейтропения <500/мкл, сохраняющаяся более 5 дней или сопровождающаяся лихорадкой или инфекцией;
- тромбоцитопения <25 000/мкл;
- повышение концентрации билирубина выше верхней границы нормы;
- повышение активности щелочной фосфатазы (несвязанной 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 ПЛД также должна быть снижена до 25 мг/м²;
- любая НР 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-Тева или до 0,75 мг/м² при применении Трабектедин-Тева 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 старше 65 лет по сравнению с группой пациентов <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 функции печени

Воздействие трабектедина возрастает для пациентов с печеночной недостаточностью. Пациенты с повышенным исходным содержанием сывороточного билирубина не должны принимать препарат Трабектедин-Тева. Функциональное состояние печени должно отслеживаться в ходе лечения препаратом Трабектедин-Тева, при необходимости должна проводиться корректировка дозы (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

Исследований с участием пациентов с почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин, при комбинированной терапии <60 мл/мин) не проводилось, поэтому препарат Трабектедин-Тева нельзя применять у этих категорий пациентов. Легкое или средней степени нарушение функций почек, скорее всего, не влияет на фармакокинетику трабектедина (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Препарат Трабектедин-Тева не следует применять у детей в возрасте от 0 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.
- Совместное применение с вакциной против желтой лихорадки (см. раздел 4.5).

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-Тева может потребоваться снижение дозы.

Нарушение функции почек

Перед началом и в ходе лечения следует контролировать клиренс креатинина. Трабектедин-Тева нельзя применять у пациентов с КК <30 мл/мин в монотерапии или у пациентов с КК <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. Трабектедин-Тева 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 ПЛД, 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 препарата Трабектедин-Тева одновременно с препаратами, оказывающими гепатотоксическое действие, так как при этом повышается риск гепатотоксичности. В период лечения препаратом следует избегать приема 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-Тева 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 препарата Трабектедин-Тева

При монотерапии сарком L-типа данные мультивариантного анализа исследования фазы 3 продемонстрировали, что предыдущая кумулятивная доза антрациклина >300 мг/м² 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 НР со стороны сердца. Данные оценки мультивариантного анализа двух исследований рака яичников, в которых использовалась

комбинированная терапия (трабектедин + ПЛД), показали повышенный риск развития связанных с лечением НР со стороны сердца для пациентов, применявших сердечные препараты в анамнезе.

У пациентов с ФВЛЖ менее 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-Тева и с интервалами 2–3 месяца во время терапии препаратом до ее окончания.

Следует наблюдать за пациентами на предмет развития НР 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 НР со стороны сердца 3 или 4 степени, свидетельствующими о кардиомиопатии, или у пациентов с ФВЛЖ менее нижнего предела нормы (оценивается как абсолютное уменьшение ФВЛЖ на $\geq 15\%$ или как менее нижнего предела нормы с абсолютным уменьшением $\geq 5\%$) следует прекратить применение препарата Трабектедин-Тева.

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 терапии и в течение 3 (женщины) или 5 (мужчины) месяцев после ее окончания. При наступлении беременности женщина должна немедленно известить об этом лечащего врача.

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

Калий

Данный препарат содержит калий, менее 1 ммоль (39 мг) на флакон, т. е. 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 может повысить клиренс трабектедина.

Клинические исследования фазы 1 подтвердили тенденцию к увеличению и уменьшению выведения трабектедина при совместном применении с кетоконазолом и рифампином 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 т.ч. пероральный кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, индинавир, лопинавир, ритонавир, босепревир, нелфинавир, саквинавир, талапревир, нефазодон, кониваптан). Следует избегать таких комбинаций. Применение флуконазола, как местного, так и системного, должно производиться с осторожностью на фоне применения трабектедина. При необходимости применения таких комбинаций следует проводить корректировку доз при обнаружении признаков токсичности (см. разделы 4.2 и 4.4).

Совместное применение трабектедина с 600 мг (дневная доза) рифампина, сильным индуктором изофермента CYP3A4, вызывает уменьшение $C_{\max}$ на 2 % и AUC на 31%. Следует избегать совместного применения трабектедина с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (рифампин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) (см. раздел 4.4).

Доклинические исследования показали, что трабектедин является субстратом Р-гликопротеина (Р-gr). Одновременное применение ингибиторов Р-gr, например, циклоспорина и верапамила, может изменять распределение и/или выведение трабектедина. Клиническая значимость этого взаимодействия, например, для развития токсичности в отношении центральной нервной системы (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 ПЛД.

Следует избегать совместного применения препарата с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4. Если это не представляется возможным, то необходимо проводить тщательный мониторинг токсичности, а также следует рассмотреть возможность уменьшения дозы трабектедина.

При одновременном применении трабектедина с фенитоином возможно уменьшение абсорбции фенитоина, что приводит к обострению судорог. Не рекомендуется одновременное применение трабектедина с фенитоином.

Не рекомендуется одновременное применение трабектедина с живыми ослабленными вакцинами. Совместное применение трабектедина и вакцины против желтой лихорадки противопоказано (см. раздел 4.3).

При применении трабектедина следует избегать применения алкоголя в виду гепатотоксичности (см. раздел 4.4).

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

При наступлении беременности женщины должны немедленно известить об этом лечащего врача.

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 врожденные пороки развития плода. В связи с этим, препарат противопоказан при беременности.

Лактация

Не известно, проникает ли трабектедин в грудное молоко.

Грудное вскармливание противопоказано во время применения препарата и в течение 3-х месяцев после завершения терапии (см. раздел 4.3).

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-Тева.

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 приема препарата Трабектедин-Тева.

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, НР 3 и 4 степени были отмечены для 57% пациентов, где 14% были оценены как серьезные. Наиболее распространенными реакциями ($\geq 20\%$) 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. НР со смертельным исходом были отмечены у 2,3% пациентов при использовании препарата в монотерапии и у 0,6% пациентов при использовании в комбинированной терапии. Причинами смертельного исхода являлись панцитопения, нейтропенический сепсис, сепсис, острая почечная недостаточность, миелосупрессия, фебрильная нейтропения (в т.ч. с сепсисом), дисфункция печени, почечная или полиорганная недостаточность и рабдомиолиз.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже перечислены НР, которые были расценены как вероятно или возможно связанные с применением препарата Трабектедин-Тева и которые наблюдались более чем в $\geq 1\%$ случаев. Частоту возникновения НР классифицировали как очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии	Нейтропеническая инфекция	Сепсис	Септический шок	

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения Тромбоцитопения Анемия Лейкопения	Фебрильная нейтропения		
Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность		
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	Дегидратация Гипокалиемия		
Психические нарушения	Бессонница			
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение Дисгевзия Периферическая сенсорная нейропатия Синкопе*		
Нарушения со стороны сердца		Ощущение сердцебиения* Дисфункция левого желудочка		
Нарушения со стороны сосудов		Гипотензия Приливы	Синдром лизиса капилляров	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ Кашель	Легочная эмболия*	Отек легких	
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе Тошнота Рвота Запор Диарея Стоматит	Диспепсия		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности АЛТ Повышение активности АСТ Повышение активности щелочной фосфатазы Повышение концентрации билирубина	Повышение активности гамма-глутаминтрансферазы		Печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Ладонно-подошвенный синдром*	Сыпь Алопеция Гиперпигментация кожи*		

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия Боль в спине Повышение активности креатинфосфокиназы	Миалгия	Рабдомиолиз	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Слабость Лихорадка Отек Воспаление слизистой*	Реакции в месте инъекции	Кровоизлияние Некроз мягких тканей	
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации креатинина Снижение концентрации альбумина	Снижение массы тела		

* НР только для рака яичников.

В группе комбинированной терапии пациенты не белой расы (в основном, азиаты) имели большую частоту НР степени 3 и 4 по сравнению с пациентами белой расы (96% и 87%, соответственно) и серьезных НР (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.

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.

Нарушение функции печени

В открытом рандомизированном исследовании 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 функций печени (превышение верхней границы нормы следующих показателей: АСТ/АЛТ более чем в 3 раза, общего билирубина в 2 или более раза, щелочной фосфатазы менее чем в 2 раза до и в том числе в день первого обнаружения превышения верхней границы нормы 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 развития желтухи, гепатомегалии и возникновения 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Данные об эффектах передозировки трабектедина очень ограничены. В основном следует ожидать токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта, гепатотоксичность и угнетение костного мозга.

Лечение

В настоящее время специфического 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.

Фармакодинамические эффекты

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.

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 ч 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 накопления 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%.

Особые группы пациентов

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.

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.).

Почечная недостаточность

Функция почек, определяемая по КК, в диапазоне, имевшемся у участников клинических исследований ($\geq 30,3$ мл/мин), существенно не влияла на фармакокинетику трабектедина. Для пациентов с КК менее 30,3 мл/мин данных нет. Низкое содержание радиоактивного ¹⁴C-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 трабектедина 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.

Раса

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 мг/м² была схожа с таковой у пациентов западного происхождения при применении в дозе 1,5 мг/м².

Дети и подростки (от 18 лет и моложе)

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

Аргинина гидрохлорид

Калия гидроксид

Фосфорная кислота концентрированная

Фосфорной кислоты 1 М раствор или калия гидроксида 3 М раствор (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

После восстановления

Химическая и физическая стабильность восстановленного раствора сохраняется в течение 30 часов при температуре, не превышающей 25 °C.

С микробиологической точки зрения, восстановленный раствор следует разбавить и использовать немедленно. В противном случае, срок и условия хранения восстановленного раствора остаются на усмотрение пользователя, но в норме не должны превышать 24 часа при хранении при температуре от 2 до 8 °C (если только восстановление не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях).

После разбавления

Химическая и физическая стабильность разбавленного раствора сохраняется в течение 30 часов при температуре, не превышающей 25 °C.

С микробиологической точки зрения, разбавленный раствор следует использовать немедленно. В противном случае, срок и условия хранения разбавленного раствора остаются на усмотрение пользователя, но в норме не должны превышать 24 часа при температуре от 2 до 8 °C (если только разбавление не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Невскрытый флакон

Хранить при температуре от 2 до 8 °C.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мг действующего вещества (трабектедина) во флакон из прозрачного стекла (тип I) вместимостью 30 мл, закупоренный бромбутиловой пробкой (тип I), герметизированный алюминиевым колпачком с розовым полипропиленовым диском (Flip-Off). На флакон должна быть нанесена прозрачная термоусадочная пленка с усиленным дном из ориентированного полистирола.

По 1 флакону с листком-вкладышем помещают в пачку картонную, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

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

Рекомендации по приготовлению раствора для внутривенной инфузии

Для проведения инфузии Трабектедин-Тева восстанавливают и разводят с использованием соответствующих методов асептики и соблюдением правил обращения с цитотоксичными препаратами.

После введения инфузионного раствора пегилированного липосомального доксорубина и перед введением препарата Трабектедин-Тева система для внутривенного введения

должна быть тщательно промыта 5 % раствором глюкозы для инфузий. Пегилированный липосомальный доксорубицин нельзя смешивать с 0,9 % раствором натрия хлорида для инфузий.

Инструкции по восстановлению

Во флакон с 1 мг трабектедина, предварительно удалив пластиковый диск, добавляют 20 мл воды для инъекций, используя шприц, и встряхивают флакон до полного растворения лиофилизата, получая раствор с концентрацией 0,05 мг/мл. Восстановленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

Инструкции по разведению

Перед инфузией полученный раствор разбавляют.

Для разведения раствора используют 0,9 % раствор натрия хлорида для инфузий или 5 % раствор глюкозы для инфузий.

Необходимый объем раствора рассчитывают по формуле:

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

Трабектедин-Тева нельзя смешивать или разбавлять другими препаратами.

Для инфузии через центральный венозный катетер нужное количество раствора, содержащего необходимую дозу препарата, отбирают из флакона шприцем и переносят в инфузионный мешок, содержащий ≥ 50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий или 5 % раствор глюкозы для инфузий, получая концентрацию трабектедина в инфузионном растворе $\leq 0,030$ мг/мл.

При отсутствии возможности инфузии в центральную вену и необходимости введения в периферическую вену нужное количество раствора вводят в инфузионный мешок, содержащий не менее 1000 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий или 5 % раствора глюкозы для инфузий.

Инструкции по обращению и удалению

Трабектедин-Тева – это цитотоксический противоопухолевый препарат и, как и в случае с другими токсическими веществами, при обращении с ним нужно проявлять осторожность. Необходимо следовать руководствам по соответствующему обращению и утилизации цитотоксических лекарственных средств. Персонал должен быть обучен правильной технике восстановления и разведения лекарственного препарата, при выполнении которых необходимо надевать защитную одежду, включающую маску, защитные очки и перчатки. Беременные женщины не допускаются к работе с данным лекарственным средством.

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

Трабектедин-Тева 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.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Израиль

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35

тел.: +7 (495) 644 22 34

факс: +7 (495) 644 22 35

адрес электронной почты: info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003316)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 02.10.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Трабектедин-Тева доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://eec.eaeunion.org/>