

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ТРАБЕКТЕДИН
(TRABECTEDIN)

Склад:

діюча речовина: trabectedin;

1 флакон містить 1 мг трабектедину;

допоміжні речовини: сахароза, калію дигідрофосфат, кислота фосфорна розведена, калію гідроксид.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору ліофілізований порошок.

Фармакотерапевтична група. Протипухлинний засіб. Код АТХ L01C X01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Трабектедин зв'язується з малою боріздкою ДНК, у результаті чого спіраль ДНК вигинається у сторону великої боріздки. Це запускає послідовність процесів, що впливають на кілька факторів транскрипції ДНК, білки, що зв'язуються з ДНК та механізми репарації ДНК, що призводить до порушення клітинного циклу.

Фармакодинамічні ефекти

Трабектедин чинить антипроліферативну дію *in vitro* та *in vivo* у деяких культурах клітин пухлин людини та в експериментальних пухлинах, включаючи саркому, рак молочної залози, недрібноклітинний рак легень, рак яєчника та меланому.

Дослідження електрокардіограми (ЕКГ)

У плацебо-контрольованих дослідженнях інтервалу QT/коригованого інтервалу QT (QTc) трабектедин не призводив до подовження інтервалу QTc у пацієнтів з твердими пухлинами на пізніх стадіях.

Фармакокінетика.

Розподіл

Рівень системної дії трабектедину після проведеної внутрішньовенної інфузії з постійною швидкістю пропорційний до введеної дози включно до дози 1,8 мг/м². Фармакокінетика трабектедину відповідає багатокамерній моделі розподілу.

Після внутрішньовенного введення трабектедин демонструє великий уявний об'єм розподілу, зумовлений значним зв'язуванням з периферичними тканинами та білками плазми (від 94 % до 98 % трабектедину у плазмі крові зв'язується з білками). Об'єм розподілу в рівноважному стані трабектедину у людини перевищує 5000 л.

Біотрансформація

Ізофермент 3A4 системи цитохрому P450 є головним ізоферментом, що відповідає за окислювальний метаболізм трабектедину при клінічно значущих концентраціях. Не можна виключати вплив інших ферментів системи цитохрому P450 на метаболізм трабектедину. Трабектедин не індукує і не пригнічує основні ферменти цитохрому P450.

Виведення

Мала кількість (менше 1 %) незміненого трабектедину у людей виводиться нирками. Кінцевий період напіввиведення довгий (популяційне значення кінцевої фази елімінації: 180 годин). Після введення радіоактивно міченого трабектедину онкологічним хворим середня кількість (SD) радіоактивності становила 58 % (17 %) та 5,8 % (1,73 %) від уведеної дози у калі та сечі відповідно. Виходячи з

популяційної оцінки виведення трабектедину з плазми крові (30,9 л/год) та коефіцієнту кров/плазма (0,89), виведення трабектедину з цільної крові становить близько 35 л/год. Ця величина становить приблизно половину печінкового кровотоку людини. Таким чином, коефіцієнт очищення крові може вважатися помірним. Значення міжіндивідуальної мінливості виведення трабектедину з плазми крові становило 48 %, а значення індивідуальної мінливості – 28 %. Популяційний аналіз фармакокінетики показав, що при одночасному застосуванні трабектедину та пегільованого ліпосомального доксорубіцину (ПЛД) виведення трабектедину з плазми крові зменшилося на 31 %; фармакокінетика ПЛД не змінювалася при одночасному застосуванні трабектедину.

Особливі категорії пацієнтів

Під час популяційного аналізу фармакокінетики було встановлено, що виведення трабектедину з плазми крові не залежить від віку (19-83 років), статі хворих, маси тіла (36-148 кг) або площі поверхні тіла (0,9-28 м²). Аналіз обмеженої кількості пацієнтів показав, що расова приналежність та етнічне походження не буде мати клінічно важливого впливу на фармакокінетику трабектедину.

Ниркова недостатність

Функція нирок, що оцінюється за кліренсом креатиніну, не мала клінічно важливого впливу на фармакокінетику трабектедину у діапазоні значень (≥ 30 мл/хв) у пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях.

Для пацієнтів із кліренсом креатиніну менше 30,3 мл/хв даних немає. Низький вміст (< 9 % у всіх хворих) радіоактивності у сечі після одноразового введення ¹⁴C-міченого трабектедину є ознакою того, що порушення функції нирок мало впливає на виведення трабектедину або його метаболітів.

Печінкова недостатність

Хоча популяційний аналіз показав відсутність зв'язку між концентрацією печінкових ферментів у сироватці крові та виведенням трабектедину з плазми, системний розподіл трабектедину може збільшуватись у пацієнтів з порушенням функції печінки. Слід ретельно контролювати розвиток токсичності при застосуванні трабектедину хворим із порушенням функції печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування дорослих пацієнтів із саркомою м'яких тканин на пізніх стадіях після неефективної терапії антрациклінами та іфосфамідом, або якщо таке лікування протипоказане. Ефективність продемонстрована в основному у хворих на ліпосаркому та лейоміосаркому.

Лікування пацієнток з платинум-чутливим рецидивуючим раком яєчників у комбінації з пегільованим ліпосомальним доксорубіцином (ПЛД).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до трабектедину або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Активна серйозна або неконтрольована інфекція.
- Період грудного годування (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Одночасне застосування з вакциною проти жовтої лихоманки (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на трабектедин

Дослідження взаємодій *in vivo* не проводились. Оскільки трабектедин метаболізується в основному СYP3A4, одночасне застосування інгібіторів цього ферменту, наприклад, кетоконазолу, флуконазолу, ритонавіру, кларитроміцину або апрепітанту може знижувати метаболізм та підвищувати концентрацію трабектедину. У разі необхідності таких комбінацій слід ретельно контролювати

розвиток токсичності. Застосування потужних індукторів цього ферменту, наприклад, рифампіцину, фенобарбіталу, препаратів звіробію, може зменшити системний розподіл трабектедину.

Слід уникати застосування алкоголю у період лікування трабектедином внаслідок гепатотоксичності препарату.

Доклінічні дослідження показали, що трабектедин є субстратом Р-глікопротеїну. Одночасне застосування інгібіторів Р-глікопротеїну, наприклад, циклоспорину та верапамілу, може змінювати розподіл та/або виведення трабектедину. Значення цієї взаємодії, наприклад, для розвитку токсичності щодо центральної нервової системи (ЦНС), не встановлено. У таких випадках слід дотримуватися обережності.

Особливості застосування.

Порушення функції печінки

Для початку лікування Трабектедином хворі мають відповідати специфічним критеріям функції печінки. Оскільки при порушеннях функції печінки існує імовірність збільшення системного впливу трабектедину, та, як наслідок, ризику розвитку гепатотоксичності, слід вести ретельний моніторинг пацієнтів з клінічно значимими захворюваннями печінки, наприклад, активним хронічним гепатитом, та при необхідності коригувати дозу трабектедину. Пацієнтам з підвищеним рівнем білірубіну лікування трабектедином проводити не можна.

Порушення функції нирок

Перед початком та протягом лікування слід контролювати кліренс креатиніну. Трабектедин у якості монотерапії та у складі комбінованого лікування не можна застосовувати хворим з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв та < 60 мл/хв відповідно.

Нейтропенія, тромбоцитопенія

При застосуванні трабектедину дуже часто повідомлялося про випадки нейтропенії та тромбоцитопенії III і IV ступеня. Слід проводити повний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули та кількості тромбоцитів перед початком лікування, щотижнево протягом перших двох циклів і потім один раз між циклами. При розвитку лихоманки хворому необхідно негайно звернутися до лікаря та вжити підтримуючих заходів.

Трабектедин не слід призначати пацієнтам з вихідним рівнем нейтрофільних лейкоцитів менше 1500 кл/мм³ та кількістю тромбоцитів менше 100000 кл/мм³. При розвитку тяжкої нейтропенії (менше 500 кл/мм³), що триває більше 5 днів або супроводжується лихоманкою або інфекцією, рекомендується зменшити дозу.

Нудота та блювання

Усім хворим слід проводити протиблювальну премедикацію кортикостероїдами, наприклад, дексаметазоном.

Рабдоміоліз та значне підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) (>5 x ВМН)

Трабектедин не можна застосовувати хворим із рівнем креатинфосфокінази, що у 2,5 рази перевищує верхню межу норми (ВМН). Нечасто повідомлялося про випадки рабдоміолізу, зазвичай при наявності мієлотоксичності, тяжкого порушення функції печінки та/або ниркової або поліорганної недостатності. Тому слід контролювати рівень креатинфосфокінази крові, якщо у пацієнта розвивається будь-яка з цих форм токсичності, а також м'язова слабкість або біль у м'язах. При виникненні рабдоміолізу слід негайно вжити підтримуючих заходів, таких як парентеральна гідратація, алкалінізація сечі та діаліз, як показано. Застосування Трабектедину припинити до повного одужання хворого.

Слід виявляти обережність при застосуванні трабектедину одночасно з препаратами, що здатні спричиняти рабдоміоліз (наприклад, статини), оскільки при цьому може підвищуватися ризик розвитку рабдоміолізу.

Зміна показників функції печінки

У більшості пацієнтів спостерігалось оборотне критичне підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ). Трабектедин не можна застосовувати хворим з підвищеним рівнем білірубіну. Пацієнтам з підвищеним рівнем АСТ, АЛТ та

лужної фосфокінази між циклами може бути необхідне зниження дози.

Реакції у місці введення

Настійно рекомендується проводити інфузію тільки через центральний венозний катетер. При введенні трабектедину у периферичні вени можуть розвинутися потенційно тяжкі реакції у місці введення.

Транссудація трабектедину може спричинити некроз тканин, що потребує хірургічної обробки. Специфічного антидоту при проникненні трабектедину у тканини не існує.

Алергічні реакції

У постмаркетинговому періоді дуже рідко повідомлялося про випадки реакцій гіперчутливості з летальним наслідком, асоційовані із застосуванням трабектедину у якості монотерапії або у комбінації з пегільованим ліпосомальним доксорубіцином (ПЛД).

Інше

Слід уникати одночасного застосування Трабектедину із потужними інгібіторами ферменту СYP3A4. Якщо це неможливо, слід ретельно контролювати розвиток токсичності та при необхідності зменшити дозу трабектедину.

Слід проявляти обережність при застосуванні трабектедину одночасно з препаратами, що проявляють гепатотоксичну дію, оскільки при цьому підвищується ризик розвитку гепатотоксичності. Одночасне застосування трабектедину та фенітоїну може знижувати абсорбцію фенітоїну, що призводить до посилення судом. Не рекомендується застосування комбінації трабектедину з фенітоїном або живою атенуйованою вакциною. Одночасне застосування трабектедину з вакциною проти жовтої лихоманки протипоказане. Слід уникати вживання алкоголю в період лікування трабектедином.

Жінки репродуктивного віку повинні користуватися ефективними засобами контрацепції протягом та впродовж 3 місяців після закінчення лікування та негайно повідомити лікаря у випадку настання вагітності. Чоловіки репродуктивного віку також повинні застосовувати надійні засоби контрацепції протягом лікування та впродовж 5 місяців після припинення терапії.

Трабектедин містить калій в кількості менше ніж 1 ммоль (39 мг) в одному флаконі, тобто майже не містить калію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Клінічних даних щодо застосування препарату у період вагітності недостатньо. Однак, виходячи з відомого механізму дії, застосування трабектедину у період вагітності може спричинити серйозні вроджені вади. Трабектедин не слід застосовувати у період вагітності. Якщо прийом препарату необхідний, пацієнтку слід поінформувати про потенційний ризик для плода і слід ретельно контролювати її стан. При застосуванні трабектедину наприкінці вагітності потрібно ретельно контролювати можливі небажані реакції у новонароджених.

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку слід користуватися ефективними засобами контрацепції під час лікування та протягом 3 місяців після закінчення лікування та негайно повідомити лікаря про настання вагітності.

При розвитку вагітності під час лікування слід розглянути можливість проведення генетичної консультації.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає трабектедин у грудне молоко. Проникнення трабектедину у молоко тварин не досліджувалось. Годування груддю протипоказано у період лікування та протягом 3 місяців після нього.

Фертильність

Чоловіки репродуктивного віку повинні користуватися ефективними засобами контрацепції протягом лікування та впродовж 5 місяців після припинення лікування.

Трабектедин може спричинити генотоксичну дію. Перед початком лікування слід проконсультувати хворого про доцільність консервації яйцеклітин або сперми через можливість розвитку незворотного безпліддя після застосування препарату Трабектедин. Генетична консультація також рекомендована хворим, які хочуть мати дітей після лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу трабектедину на здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводилось. Однак повідомлялося про слабкість та/або астенію при застосуванні трабектедину. Пацієнтам з такими симптомами не можна керувати автомобілем та працювати з технікою.

Спосіб застосування та дози.

Застосування Трабектедину мають здійснювати тільки компетентні онкологи або медичні працівники, які пройшли спеціальну підготовку щодо введення цитотоксичних засобів.

Дозування

Для лікування саркоми м'яких тканин рекомендована доза становить 1,5 мг/м² площі поверхні тіла шляхом 24-годинної внутрішньовенної інфузії з інтервалом у три тижні.

Для лікування раку яєчників Трабектедин слід призначати кожні три тижні у вигляді тригодинної внутрішньовенної інфузії у дозуванні 1,1 мг/м² одразу ж після введення пегільованого ліпосомального доксорубіцину (ПЛД) у дозуванні 30 мг/м². Для зменшення ризику реакцій після інфузії ПЛД початкову дозу слід вводити зі швидкістю не більше 1 мг/хв. Якщо не спостерігається реакцій після інфузії, чергові інфузії ПЛД можна вводити протягом 1 години (*див. також Інструкцію для медичного застосування ПЛД*). Рекомендується вводити препарат тільки через центральний венозний катетер.

Усім хворим слід проводити премедикацію кортикостероїдами, наприклад, 20 мг дексаметазону внутрішньовенно за 30 хвилин до кожної інфузії Трабектедину не лише для з метою протиблювальної дії, але і з огляду на гепатопротекторну дію дексаметазону. При необхідності можна застосовувати додаткові протиблювальні засоби.

Лікування Трабектедином можна проводити лише при відповідності наступним умовам:

- абсолютна кількість нейтрофілів $\geq 1500/\text{мм}^3$;
- кількість тромбоцитів $\geq 100000/\text{мм}^3$;
- рівень білірубіну не має перевищувати верхню межу норми (ВМН);
- рівень лужної фосфатази не має перевищувати верхню межу норми більш ніж у 2,5 рази (якщо підвищення може мати кісткове походження, то необхідно проаналізувати рівень печінкових ізоферментів 5-нуклеотидази або γ -глутамілтранспептидази);
- рівень альбуміну ≥ 25 г/л;
- рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) не має перевищувати ВМН більш ніж у 2,5 рази;
- кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв (монотерапія), рівень сироваткового креатиніну $\leq 1,5$ мг/дл ($\leq 132,6$ мкмоль/л) або кліренс креатиніну ≥ 60 мл/хв (комбінована терапія);
- рівень креатинфосфокінази (КФК) не має перевищувати ВМН більш ніж у 2,5 рази;
- рівень гемоглобіну ≥ 9 г/дл.

Ті ж самі критерії необхідно виконувати і перед наступними циклами. В іншому випадку лікування відкладати на термін до 3 тижнів, поки всі показники не будуть відповідати даним критеріям. Слід контролювати рівень білірубіну, лужної фосфатази, амінотрансфераз та креатинфосфокінази кожного тижня протягом перших двох циклів, та щонайменше один раз між циклами лікування.

Одну й ту ж саму дозу застосовувати при всіх циклах лікування при відсутності токсичності III-IV ступеня та відповідності критеріям перед початком кожного наступного циклу.

Корекція дози під час лікування.

Перед кожним наступним циклом лікування слід перевірити показники на відповідність вищевказаним основним критеріям. Якщо у будь-який час між інфузіями спостерігається хоча б одне з наступних явищ, то дозу при наступній інфузії знижувати на один рівень, згідно з таблицею, наведеною нижче:

- нейтропенія < 500 клітин/мм³, що триває понад 5 днів або супроводжується лихоманкою або інфекцією;
- тромбоцитопенія < 25000 кл/мм³;
- підвищення рівня білірубину вище ВМН та/або лужної фосфатази вище ВМН більш ніж у 2,5 рази;
- підвищення рівня амінотрансфераз (АСТ або АЛТ) більш ніж у 2,5 рази (монотерапія) або у 5 разів (комбінована терапія) вище ВМН, що не нормалізувався до 21-го дня циклу;
- будь-яка небажана реакція III або IV ступеня тяжкості (наприклад, нудота, блювання, слабкість).

Якщо доза була знижена через токсичність, не рекомендується підвищувати її у наступних циклах лікування.

Якщо якась із токсичних реакцій знову виникне у наступних циклах у пацієнта з позитивною відповіддю на лікування, дозу можна зменшити ще раз (див. *таблицю 1*).

Для корекції гематологічної токсичності можна застосовувати колоніестимулюючі фактори у наступних циклах.

Таблиця 1. Таблиця корекції доз для препарату Трабектедин (у якості монотерапії для лікування саркоми м'яких тканин) або у комбінації з ПЛД (для лікування раку яєчників).

	Саркома м'яких тканин	Рак яєчників	
	Трабектедин	Трабектедин	ПЛД
Початкова доза	1,5 мг/м ²	1,1 мг/м ²	30 мг/м ²
Перше зниження дози	1,2 мг/м ²	0,9 мг/м ²	25 мг/м ²
Друге зниження дози	1 мг/м ²	0,75 мг/м ²	20 мг/м ²

Якщо необхідне ще більше зниження дози, слід розглянути можливість відміни лікування.

Тривалість лікування

У клінічних дослідженнях не було визначених обмежень щодо кількості циклів лікування. Лікування продовжувалось, поки спостерігався клінічний ефект. Трабектедин вводили протягом 6 або більше циклів у 29,5 % та 52 % пацієнтів у якості монотерапії та у якості комбінованої терапії відповідно. Кількість циклів лікування при монотерапії та комбінованому режимі досягала 38 та 21 циклів відповідно. У пацієнтів, які багаторазово проходили кілька циклів лікування, кумулятивної токсичності не спостерігалось.

Особливі категорії хворих

Пацієнти літнього віку

Ніяких специфічних досліджень з участю пацієнтів літнього віку не проводилось. Загалом 20 % з 1164 пацієнтів, за даними комплексного аналізу безпеки клінічних досліджень трабектедину у якості монотерапії, були віком від 65 років. З 333 пацієток з раком яєчників, які отримували трабектедин у комбінації з ПЛД, 24 % були віком від 65 років, та 6 % були віком від 75 років. Жодних значних відмінностей показників безпечності у цієї категорії хворих не виявлено. Результати популяційного аналізу фармакокінетики свідчать про відсутність впливу віку пацієнтів на кліренс та об'єм розподілу трабектедину. Тому корекція дози з огляду лише на вік зазвичай не рекомендується.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Досліджень запропонованого режиму дозування у пацієнтів з печінковою недостатністю не проводилось. Тому немає доступних даних, щоб рекомендувати знижену початкову дозу пацієнтам з порушеною функцією печінки. Однак слід проявляти особливу обережність, таким пацієнтам може потребуватися зниження дози, оскільки системний вплив трабектедину може збільшуватися та може підвищуватися ризик виникнення гепатотоксичності.

Пацієнтам з підвищеним рівнем білірубіну не можна застосовувати Трабектедин (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Досліджень з участю пацієнтів з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв (монотерапія), < 60 мл/хв (комбінована терапія)) не проводилось, тому Трабектедин не можна застосовувати цій категорії хворих (див. розділ «Особливості застосування»). Враховуючи фармакокінетичні характеристики трабектедину, корекція дози не потрібна для пацієнтів з помірним та середнім ступенем ниркової недостатності (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Спосіб застосування

Настійно рекомендується введення препарату лише через центральний венозний катетер.

Приготування розчину.

Приготування для внутрішньовенного введення.

Використовуються відповідні методи асептики. Для проведення внутрішньовенної інфузії Трабектедин слід розчинити і розвести.

При застосуванні у комбінації з ПЛД центральний венозний катетер слід промити розчином глюкози для ін'єкцій 50 мг/мл (5 %) після застосування ПЛД та перед застосуванням Трабектедину. Застосування будь-якого іншого розчинника крім розчину глюкози для ін'єкцій 50 мг/мл (5 %) може призвести до преципітації ПЛД (див. Інструкцію для медичного застосування пегільованого ліпосомального доксорубіцину).

Вміст кожного флакона з 1 мг трабектедину розчиняти у 20 мл стерильної води для ін'єкцій. Отриманий розчин має концентрацію 0,05 мг/мл та призначений для одноразового введення.

Інструкції для розчинення.

У флакон за допомогою шприца вводити 20 мл стерильної води для ін'єкцій. Струшувати флакон до повного розчинення. Отриманий розчин має бути прозорим, безбарвним або злегка жовтуватим без видимих часточок.

Отриманий розчин містить 0,05 мг/мл трабектедину та вимагає подальшого розведення і призначений для одноразового введення.

Інструкції для розведення.

Для розведення розчину використовувати розчин хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %) для інфузій або розчин глюкози для інфузій 50 мг/мл (5 %).

Об'єм розчину розраховувати за формулою:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{ППТ (м}^2\text{)} \times \text{індивідуальна доза (мг/м}^2\text{)}}{0,05 \text{ мг/мл}}$$

ППТ = площа поверхні тіла.

Для інфузій через центральний венозний катетер відповідну кількість розчину забирати з флакона і вносити в інфузійний мішок, що містить ≥ 50 мл розчинника (розчин хлориду натрію для інфузій 9 мг/мл (0,9 %) або розчин глюкози 50 мг/мл (5 %) для інфузій), концентрація трабектедину в інфузійному розчині становить $\leq 0,030$ мг/мл.

При неможливості інфузії у центральну вену і необхідності введення у периферичну вену розчин вносити в інфузійний мішок, що містить ≥ 1000 мл розчинника (розчин хлориду натрію для інфузій 9 мг/мл (0,9 %) або розчин глюкози 50 мг/мл (5 %) для інфузій).

Перед введенням парентеральні розчини візуально перевіряти на відсутність часточок. Розчин слід використовувати негайно після приготування.

Інструкції щодо поводження з препаратом та його утилізації

Трабектедин – це цитотоксичний протипухлинний препарат і при поводженні з ним слід бути обережними. Слід виконувати процедури щодо правильного поводження та знищення цитотоксичних препаратів. Персонал має володіти методиками правильного розчинення та розведення препарату та користуватися захисними засобами, включаючи маску, рукавички та окуляри. Вагітним жінкам не можна працювати з цим препаратом.

У випадку потрапляння препарату на шкіру, слизові оболонки або в очі слід негайно промити місце контакту великою кількістю води.

Невикористаний препарат та відходи слід знищувати відповідно до місцевих вимог до знищення цитотоксичних медичних засобів.

Трабектедин не проявляє несумісності з полівінілхлоридом і поліетиленом інфузійних мішків і трубок, а також з титаном внутрішньосудинних катетерів.

Діти

Трабектедин не слід застосовувати дітям.

Передозування.

Дані про передозування трабектедином дуже обмежені. Основними очікуваними видами токсичності є шлунково-кишкова токсичність, пригнічення кісткового мозку та гепатотоксичність. На даний час немає специфічного антитоду для трабектедину. У випадку передозування слід контролювати стан хворого та, при необхідності, проводити симптоматичну підтримуючу терапію.

Побічні реакції.

Загальний профіль безпеки

Профіль безпечності Трабектедину ґрунтується на оцінці даних клінічних досліджень пацієнтів, які проходили лікування за рекомендованими режимами дозування для обох показань.

Можна очікувати, що у більшості пацієнтів, які отримують лікування Трабектедином, виникатимуть побічні реакції будь-якого ступеня (у 91 % при монотерапії та у 99 % при комбінованій терапії), у менш ніж однієї третини пацієнтів можна очікувати появу серйозних побічних реакцій III та

IV ступеня тяжкості (10 % (монотерапія) та 25 % (комбінована терапія)). Найпоширенішими небажаними реакціями будь-якого ступеня тяжкості були нейтропенія, нудота, блювання, підвищення рівня АСТ/АЛТ, анемія, слабкість, тромбоцитопенія, анорексія та діарея.

Небажані реакції з летальним наслідком виникли у 1,9 % пацієнтів, які отримували лікування Трабектедином у якості монотерапії, та у 0,9 % пацієнтів, які лікувалися Трабектедином у складі комбінованої терапії. Часто летальний наслідок наставав як результат комбінації побічних реакцій, включаючи з панцитопенію, фебрильну нейтропенію, деякі з них включали сепсис, ураження печінки, ниркову або поліорганну недостатність та рабдоміоліз.

Частота побічних реакцій визначається як дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) та нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

У таблиці 2 наведені побічні реакції за органами і системами згідно з класифікацією Медичного словника для уповноважених регуляторних органів (MedDRA), зареєстровані у ≥ 1 % хворих із саркомою м'яких тканин і рекомендованим режимом (1,5 мг/м² шляхом 24-годинної внутрішньовенної інфузії з інтервалом у 3 тижні). Враховувались також і порушення лабораторних показників. Всередині кожного класу частоти небажані реакції зазначені у порядку зменшення серйозності.

Таблиця 2.

Система органів/частота	Побічні реакції
<i>Інфекції та інвазії</i>	
Часто	Інфекції
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	
Дуже часто	Нейтропенія* (III ступеня – 26 %, IV ступеня – 24 %), тромбоцитопенія* (III ступеня – 11 %, IV ступеня – 2 %), анемія* (III ступеня – 10 %, IV ступеня – 3 %), лейкопенія*
Часто	Фебрильна нейтропенія
<i>З боку метаболізму</i>	
Дуже часто	Анорексія (III-IV ступеня < 1 %)
Часто	Зневоднення, зниження апетиту, гіпокаліємія
<i>З боку психіки</i>	
Часто	Безсоння
<i>З боку нервової системи</i>	
Дуже часто	Головний біль
Часто	Периферична сенсорна нейропатія, дизгевзія, запаморочення, парестезія
<i>З боку судинної системи</i>	
Часто	Артеріальна гіпотензія, припливи
<i>З боку дихальної системи</i>	
Часто	Диспное (III-IV ступеня – 2 %), кашель
<i>З боку травного тракту</i>	
Дуже часто	Бльовання (III-IV ступеня = 6,5 %), нудота (III-IV ступеня = 6 %), запор (III-IV ступеня < 1%)
Часто	Діарея (III-IV ступеня < 1 %), стоматит (III-IV ступеня < 1 %), біль у животі, диспепсія, біль у верхній частині живота
<i>Гепатобіліарні розлади</i>	
Дуже часто	Гіпербілірубінемія* (III ступеня = 1 %), підвищення рівня аланінамінотрансферази* (III ступеня = 38 %, IV ступеня = 3 %), підвищення рівня аспартатамінотрансферази* (III ступеня = 44 %, IV ступеня = 7 %), підвищення рівня лужної фосфатази*, підвищення рівня гама- глутамілтрансферази*
<i>З боку шкіри та підшкірних тканин</i>	
Часто	Алопеція
<i>З боку м'язової та сполучної тканини</i>	
Часто	Міалгія, артралгія, біль у спині
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	
Дуже часто	Слабкість (III-IV ступеня = 9 %), астенія (III-IV ступеня = 1 %)
Часто	Пірексія, набряк, периферичний набряк, реакції у місці

	введення
<i>Лабораторні дослідження</i>	
Дуже часто	Підвищення рівня креатинфосфокінази в крові* (III-IV ступеня = 4 %), підвищення рівня креатиніну в крові*, зниження рівня альбуміну в крові*
Часто	Зниження маси тіла

*- Отримано з лабораторних даних.

У таблиці 3 наведені дані щодо частоти та ступеня тяжкості побічних реакцій, асоційованих з застосуванням лікарського засобу, про які повідомлялося у $\geq 5\%$ пацієток з раком яєчників, які отримували Трабектедин у дозі 1,1 мг/м²/ПЛД 30 мг/м² у базовому клінічному дослідженні ET743-OVA-301. Враховувалися також і порушення лабораторних показників. Всередині кожного класу частоти небажані реакції зазначені у порядку зменшення серйозності.

Таблиця 3

Побічні реакції, які виникали у $\geq 5\%$ пацієток під час клінічного дослідження ET743-OVA-301					
Система органів	Частота	Побічна реакція	Трабектедин + ПЛД n = 333		
			Усі ступені тяжкості (%)	III ступінь (%)	IV ступінь (%)
З боку крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Нейтропенія*	91,6	29,7	41,3
		Лейкопенія*	94,9	44,7	17,7
		Анемія*	94,9	12,9	5,7
		Тромбоцитопенія*	63,7	12,3	10,8
	Часто	Фебрильна нейтропенія*	6,9	4,5	2,4
З боку метаболізму	Дуже часто	Анорексія	28,8	2,1	
	Часто	Гіпокаліємія	6,3	2,1	
З боку нервової системи	Часто	Головний біль	6,6	0,3	
		Дисгевзія	5,4	0,3	
З боку дихальної системи	Часто	Диспное	6,6	0,3	
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Нудота	70,9	8,7	
		Бльовання	51,7	9,9	0,3
		Запор	20,4	0,9	
		Стоматит	19,2	0,9	
		Діарея	17,1	2,1	
	Часто	Біль у животі	9,3	0,6	
		Диспесія	7,5	0,3	
З боку гепатобіліарної системи	Дуже часто	Гіпербілірубінемія*	(25,2)	(0,3)	
		Підвищення рівня аланінамінотрансферази*	96,1	45,6	4,5

		Підвищення рівня аспартатамінотрансферази*	89,5	12	1,8
		Підвищення рівня лужної фосфатази*	61,3	1,5	
З боку шкіри та підшкірних тканин	Дуже часто	Долонно-підшовна еритродизестезія	24	3,9	
		Алопеція	12		
	Часто	Висипання	8,1		
		Гіперпігментація шкіри	5,4		
Загальні розлади та реакції у місці введення	Дуже часто	Слабкість	42,3	5,7	0,3
		Астенія	15,3	1,2	
		Запалення слизових оболонок	11,4	2,1	
		Пірексія	10,2	0,9	
Лабораторні дослідження	Часто	Підвищення рівня креатинфосфокінази крові*	22	0,9	0,9

*– Отримано з лабораторних даних.

Наступні реакції спостерігались із частотою нижче 5 % при застосуванні Трабектедину у складі комбінованої терапії, але наведені тут через клінічну релевантність: нетропенічні інфекції (<1 %), нейтропенічний сепсис (<1 %), панцитопенія (1,8 %), недостатність кісткового мозку (1,5 %), гранулоцитопенія (1,5 %), зневоднення, безсоння, периферична сенсорна нейропатія, втрата свідомості, дисфункція лівого шлуночка (<1 %), легенева емболія (1,2 %), набряк легенів (<1 %), кашель, гепатотоксичність (<1 %), підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня кон'югованого білірубину, м'язово-кісткові болі, міальгія, підвищення рівня креатиніну в крові, набряк/периферичний набряк, реакції у місці введення катетерів.

При застосуванні комбінації Трабектедин/ПЛД у пацієнок неєвропеїдної раси (переважно у азіаток) спостерігалася більша частота виникнення побічних реакцій III або IV ступеня тяжкості, ніж у пацієнок з білим кольором шкіри (96 % проти 87 %), та серйозних побічних реакцій (44 % проти 23 % всіх ступенів тяжкості). Різниця спостерігалась переважно стосовно нейтропенії (93 % порівняно з 66 %), анемії (37 % порівняно з 14 %) та тромбоцитопенії (41 % порівняно з 19 %). Однак, частота клінічних ускладнень, пов'язаних із гематологічною токсичністю, такою як тяжкі інфекції або крововиливи, або такі, що призводили до летального наслідку або припинення лікування були співставними в обох субпопуляціях.

Опис вибіркового побічних реакцій

Найчастіші побічні реакції

З боку крові та лімфатичної системи

Нейтропенія

Нейтропенія – найчастіша гематологічна токсичність. Нейтропенія мала передбачуваний характер, проявлялася швидко, була оборотною та рідко супроводжувалася гарячкою або інфекцією. Найнижчий рівень нейтрофільних лейкоцитів спостерігався у середньому на 15-й день та повертався до початкового рівня протягом тижня. Контроль рівня нейтрофілів усередині кожного циклу (на цикл), що проводився серед пацієнтів, які отримували лікування у якості монотерапії, виявив нейтропенію III ступеня у 19 % циклів та нейтропенію IV ступеня у 8 % циклів. У межах даної групи пацієнтів з нейтропенією III та IV ступеня фебрильна нейтропенія розвивалась у 2 % пацієнтів і в < 1 % циклів.

Тромбоцитопенія

Кровотечі, пов'язані з тромбоцитопенією, спостерігались у < 1 % пацієнтів, які отримували Трабектедин у якості монотерапії. Контроль рівня тромбоцитів усередині кожного циклу, який проводився серед цих пацієнтів, показав тромбоцитопенію III ступеня у близько 3 % циклів та тромбоцитопенію IV ступеня у < 1 % циклів.

Анемія

Анемія розвивалась у 93 % (монотерапія) та 94 % (комбінована терапія) пацієнтів відповідно. Відсоток пацієнтів, які мали анемію до початку лікування, становить 46 % та 35 % відповідно. Аналіз рівня еритроцитів усередині кожного циклу, що проводився серед пацієнтів, які отримували Трабектедин у якості монотерапії, виявив анемію III ступеня у близько 3 % циклів та анемію IV ступеня у < 1 % циклів.

З боку гепатобіліарної системи

Підвищення рівня АЛТ/АСТ

Медіана часу досягнення максимального рівня АСТ та АЛТ становила 5 днів. У більшості випадків рівні АСТ/АЛТ знижувались до I ступеня токсичності або приходили в норму до 14-15 дня. Аналіз циклу, що проводився серед пацієнтів, які отримували Трабектедин у якості монотерапії, показав підвищення АСТ та АЛТ III ступеня у 12 % та 20 % циклів відповідно.

IV ступінь підвищення АСТ та АЛТ спостерігався в 1 % та 2 % циклів відповідно. У більшості випадків рівень трансаміназ знижувався до I ступеня або до рівня перед початком лікування протягом 15 днів, і лише в < 2 % циклів для його нормалізації потрібно було більше ніж 25 днів. Підвищення рівнів АЛТ та АСТ не мало кумулятивний характер, проте спостерігалася тенденція до менш тяжких підвищень протягом часу.

Гіпербілірубінемія

Максимальне підвищення білірубіну досягалось приблизно через тиждень після початку підвищення рівня білірубіну і нормалізувалось через два тижні від початку підвищення.

Клінічні прояви тяжкого ураження печінки та симптомів, що включали жовтяницю, гепатомегалію та біль у ділянці печінки, спостерігалися рідко і не перевищували 1 % випадків. Летальність хворих через ураження печінки не перевищувала 1 % для обох режимів лікування.

Інші небажані реакції

Підвищення рівня креатинфосфокінази та рабдоміоліз

Підвищення рівня креатинфосфокінази будь-якого ступеня спостерігалось у 23-26 % пацієнтів для обох режимів. Про випадки підвищення рівня креатинфосфокінази у поєднанні з рабдоміолізом повідомлялося у менше 1 % пацієнтів.

Алопеція

Алопеція спостерігалася приблизно у 3 % пацієнтів, які отримували Трабектедин у якості монотерапії, більшість випадків були I ступеня тяжкості.

Печінкова недостатність

При лікуванні трабектедином були зареєстровані рідкі випадки виникнення печінкової недостатності (включаючи випадки з летальним наслідком) у пацієнтів із серйозними супутніми клінічними станами, протягом клінічних досліджень та у постмаркетинговому періоді. Імовірними факторами ризику в цих випадках збільшення токсичності трабектедину були: невідповідність дозування препарату рекомендаціям, можлива метаболічна взаємодія з субстратами або інгібіторами CYP3A4, або недостатня премедикація дексаметазоном.

Алергічні реакції

Під час клінічних досліджень повідомлялося про випадки гіперчутливості у 2 % пацієнтів як при монотерапії, так і при комбінованій терапії, більшість із цих випадків були I або II ступеня тяжкості.

Протягом постмаркетингового періоду повідомлялося про випадки виникнення реакцій гіперчутливості, асоційовані з застосуванням трабектедину у якості монотерапії або у комбінації з ПЛД, дуже рідко с летальними наслідками.

Трансудація препарату та некроз тканин

Під час постмаркетингового нагляду були зареєстровані кілька випадків транссудації трабектедину у місці введення з наступним некрозом тканин, лікування якого вимагало хірургічного втручання.

Септичний шок

У ході клінічних досліджень та у постмаркетинговому періоді повідомлялося про нечасті випадки виникнення септичного шоку у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Трабектедин як у якості мототерапії, так і у складі комбінованої терапії.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 °С до 8 °С (у холодильнику). Зберігати у недоступному для дітей місці.

Після розчинення хімічна і фізична стабільність препарату зберігається 30 годин при температурі, що не перевищує 25 °С. З мікробіологічної точки зору розчин слід розводити і використовувати негайно. В іншому випадку термін та умови зберігання розчину залишаються на розсуд користувача, але в нормі не повинні перевищувати 24 години при зберіганні при температурі від 2 °С до 8 °С, якщо розчинення не відбувалось у контрольованих і перевірених асептичних умовах.

Категорія відпуску. За рецептом.