TTY BIOPHARM 台灣東洋藥品

“友待”凍晶注射劑1毫克

Yondelis® powder for concentrate for solution for infusion 1 mg

衛部藥輸字第 027370 號

1 適應症與用法

YONDELIS® 適用於治療患有無法切除或轉移性脂肪肉瘤 (liposarcoma) 或平滑肌肉瘤 (leiomyosarcoma)，且曾接受一種含 anthracycline 療程的病人。*【請參閱臨床試驗 (14)】*

2 藥物劑量與給藥方式

2.1 建議劑量

建議劑量為透過中央靜脈導管將 1.5mg/m^2 以 24 小時的時間靜脈輸注完畢，每 21 天 (3 週) 一次，直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。

亞洲人的建議劑量可使用 1.2mg/m^2，因為亞洲人的藥藥量 (曲線下面積) 較高於西方人。

當病人基期時的血清膽紅素高於正常值時，則不得使用 YONDELIS®。開始給予 YONDELIS® 治療的條件：

- 絕對嗜中性白血球計數 ≥ 1500/μL
- 血小板計數 ≥ 100,000/μL
- Bilirubin 小於/等於正常值上限 (即 1 倍 ULN)
- Alkaline phosphatase 小於/等於 2.5 倍 ULN
- Albumin 大於/等於 25 g/l
- Alanine aminotransferase (ALT) 及 Aspartate aminotransferase (AST) 小於/等於 2.5 倍 ULN
- Creatine clearance ≥ 30 ml/min-Creatine phoshokinase (CPK) ≤ 2.5 × ULN
- 血色素 ≥9g/dL

再度給予冷凍之前，須符合上述條件。

*肝功能不全：*YONDELIS® 不得使用於重度肝功能不全 (膽紅素濃度超過 3 倍正常值上限，AST 與 ALT 不限) 病人。*【特殊族群的使用 (8.6) 與臨床藥理學 (12.3)】*。

2.2 用藥前預防性投予藥物

於每劑 YONDELIS® 前 30 分鐘靜脈輸注 dexamethasone 20 mg。

2.3 不良反應之劑量調整

若有以下情況，應永久停用 YONDELIS®：

- 持續發生不良反應而需要延遲給藥超過 3 週。
- 肝功能正常病人已將劑量降至 YONDELIS® 1.0 mg/m^2 後，仍發生需要降低劑量之不良反應。
- 重度肝功能異常：基期時肝功能正常病人在前一週期出現膽紅素增加為 2 倍正常值上限及 AST 或 ALT 增加為 3 倍正常值上限，且鹼性磷酸酶低於 2 倍正常值上限。
- 原先就存在中度肝功能異常的病人發生肝功能惡化。
- 毛細血管滲漏症候群。
- 橫紋肌溶解症。
- 發生伴隨心肌病變之第三或四級不良反應或左心室射出分率 (LVEF) 降低，低於正常值下限之病人。

有關針對不良反應的建議劑量調整方式，請參閱表 1。若降低劑量，不應在後續治療週期增加 YONDELIS® 劑量。

表 1：建議劑量調整方式

實驗室結果或不良反應	延後下個 YONDELIS® 劑量最長 3 週	基於之前週期的不良反應，將下個 YONDELIS® 劑量降低一個劑量層級
血小板	低於 100,000 platelet/μL	低於 25,000 platelet/μL
絕對嗜中性白血球計數	低於 1,500 neutrophil/μL	● 低於 1,000 neutrophil/μL 伴隨發燒/感染 ● 低於 500 neutrophil/μL 且持續超過 5 天
總膽紅素	超過正常值上限	超過正常值上限
天冬胺酸轉胺酶 (AST) 或丙胺酸轉胺酶 (ALT)	超過 2.5 倍正常值上限	超過 5 倍正常值上限
鹼性磷酸酶 (ALP)	超過 2.5 倍正常值上限	超過 2.5 倍正常值上限
肌酸磷酸激酶	超過 2.5 倍正常值上限	超過 5 倍正常值上限
其他非血液學不良反應	第 3 或 4 級	第 3 或 4 級

病人

有關 YONDELIS® 的建議起始劑量與劑量降低方式，請參閱表 2：

表 2：建議起始劑量與劑量降低方式

起始劑量與劑量降低方式	關於開始 YONDELIS® 治療前肝功能正常或輕度肝功能不全* 的病人	
起始劑量	1.5 mg/m^2	1.2 mg/m^2
劑量降低		
第一次降低劑量	1.2 mg/m^2	1.0 mg/m^2
第二次降低劑量	1.0 mg/m^2	0.8 mg/m^2

* 包括膽紅素大於 1 到 1.5 倍正常值上限且 AST 或 ALT 為任意值的病人。

2.4 給藥的準備

- YONDELIS® 是一種細胞毒性藥物。請遵從相關特殊處理與丟棄程序。[1]
- 使用無菌技術，將 20 mL 的無菌無鼻菌注射用水注入小瓶中，搖晃小瓶，直到完全溶解。調製後的溶液為透明、無色至淡黃綠色，含有 trabectedin 0.05 mg/mL。
- 在進一步稀釋前，應檢查是否有顆粒物質與變色情況。若觀察到顆粒或變色，應將小瓶丟棄。
- 在調製後，立即抽出計算後的 trabectedin 容量，再度以 500 mL 的美國藥典 0.9% 氯化鈉溶液或美國藥典 5% 葡萄糖注射液稀釋。
- YONDELIS® 不得與其他藥物混合。
- 應在調製凍晶粉末後 30 小時內丟棄任何剩餘溶液。
- YONDELIS® 稀釋溶液與第 1 型無色玻璃小瓶、聚氯乙烯 (PVC) 與聚乙烯 (PE) 裝袋管路、PE 與聚丙烯 (PP) 混合袋、聚苯醚碸 (PES) 管路進心、缺血型膠接頭、矽膠與聚氯鳥樣膠等管、以及具有 PVC、PE 或 PE/PP 接觸表面的幫浦相容。

2.5 給藥

- 透過中央靜脈導管將調製後的稀釋溶液以 24 小時的時間靜脈輸注完畢，並使用附有 0.2 micron 聚苯醚碸 (PES) 管路濾心的輸注組。來降低暴露於組由製備溶液過程而進入之隨發性病原的風險。
- 應在開始調製後 30 小時內完成輸注。應丟棄任何調製無菌或輸注溶液未使用的部分。

3 劑型與強度

輸注用：1 mg 凍晶，裝於供調製用之單一劑量小瓶。

4 禁忌症

YONDELIS® 不得使用於已知對 trabectedin 重度過敏 (包括全身過敏性反應) 的病人。

5 警語及注意事項

5.1 嗜中性白血球減少性敗血症

YONDELIS® 會引起嗜中性白血球減少性敗血症，包括致命病例。在試驗 ET743-SAR-3007 中，依據實驗室數值，接受 YONDELIS® 治療之病人發生等級 3 或 4 嗜中性白血球減少症的發生率為 43% (378 位當中的 161 位)，第一次發生等級 3 或 4 嗜中性白血球減少症的時間中位數為 16 天 (範圍：8 天至 97.7 個月)。嗜中性白血球減少症完全緩解發生時間中位數為 13 天 (範圍：3 天至 2.3 個月)。有 18 位 (5%) YONDELIS® 治療病人發生發熱性嗜中性白血球減少症 (發燒 ≥ 38.5°C 伴隨等級 3 或 4 嗜中性白血球減少症)。十位病人 (2.6%) 發生嗜中性白血球減少性敗血症，其中五位發生發熱性嗜中性白血球減少症，且有 4 位 (1.1%) 病人死亡。

應在給予每劑 YONDELIS® 前評估嗜中性白血球計數，並在治療週期間定期進行評估。應依據不良反應之嚴重性暫停給予或降低 YONDELIS® 的劑量。*【請參閱藥物劑量與給藥方式 (2.3)】*。

5.2 橫紋肌溶解症

YONDELIS® 曾引起橫紋肌溶解症與肌肉骨骼毒性。在試驗 ET743-SAR-3007 中，378 位接受 YONDELIS® 治療的病人中有 3 位 (0.8%) 發生橫紋肌溶解症導致死亡。在 378 位接受 YONDELIS® 治療的病人中，有 122 位 (32%) 發生肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高，包括 24 位 (6%) 病人發生等級 3 或 4 CPK 升高，相較之下，在 172 位接受 dacarbazine 治療的病人中，有 15 位 (9%) 發生任何 CPK 升高，包括 1 位 (0.6%) 病人發生等級 3 CPK 升高。在發生等級 3 或 4 CPK 升高的 24 位接受 YONDELIS® 治療的病人中，有 11 位 (2.9%) 病人發生腎衰竭；在這 11 位病人中，有 4 位 (1.1%) 發生橫紋肌溶解伴隨腎衰竭併發症。第一次發生等級 3 或 4 CPK 升高的時間中位數為 2 個月 (範圍：1 至 11.5 個月)。完全緩解發生時間的中位數為 14 天 (範圍：5 天至 1 個月)。

應在每次 YONDELIS® 給藥前評估 CPK 濃度。應依據不良反應之嚴重性暫停給予、降低劑量或永久停用 YONDELIS®。*【請參閱藥物劑量與給藥方式 (2.3)】*。

5.3 肝毒性

YONDELIS® 會引起肝毒性，包括肝臟衰竭。試驗 ET743-SAR-3007 未納入血清膽紅素濃度超過正常值上限，或 AST 或 ALT 濃度 > 2.5 倍正常值上限的病人。在試驗 ET743-SAR-3007 中，接受 YONDELIS® 的病人其等級 3 – 4 肝功能檢測結果升高 (LFT；定義為 ALT、AST、總膽紅素或鹼性磷酸酶升高) 發生率為 35% (378 位當中的 134 位)。等級 3 – 4 ALT 或 AST 升高發生時間的中位數為 29 天 (範圍：3 天至 11.5 個月)。在發生等級 3 – 4 LFT 升高的 134 位病人中，114 位 (85%) 發生完全緩解，且完全緩解發生時間中位數為 13 天 (範圍：4 天至 4.4 個月)。

在試驗 ET743-SAR-3007 中，接受 YONDELIS® 的病人其藥物引發肝臟損傷 (定義為合併發生 ALT 或 AST 升高至超過三倍正常值上限、鹼性磷酸酶低於二倍正常值上限，以及總膽紅素為至少二倍於正常值上限) 發生率為 1.3% (378 位當中的 5 位)。有 18% (378 當中的 67 位) 接受 YONDELIS® 的病人發生 ALT 或 AST 升高至超過八倍正常值上限。

應在每次 YONDELIS® 給藥前評估 LFT，及依據既有肝功能不全的嚴重程度，在臨床有需要時評估 LFT。應依據 LFT 異常的嚴重程度與持續時間，以中斷治療、降低劑量或永久停用的方式，來處理 LFT 之升高。*【請參閱藥物劑量與給藥方式 (2.3) 與特殊族群的使用 (8.6)】*。

5.4 心肌症

YONDELIS® 會引起心肌症，包括心臟衰竭、瀰血性心臟衰竭、射出分率降低、舒張性心臟功能不全或右心室功能不全。在試驗 ET743-SAR-3007 中，左心室射出分率顯著降低被定義為絕對下降超過 15% 或絕對下降超過 5% 且低於正常值下限。未納入曾有紐約心臟協會等級 II 至 IV 心臟衰竭病史或基期時左心室射出分率 (LVEF) 異常的病人。在試驗 ET743-SAR-3007 中，有 23 位 (6%) 接受 YONDELIS® 的病人與 4 位 (2.3%) 接受 dacarbazine 的病人發生心肌症。15 位 (4%) 接受 YONDELIS® 的病人與 2 位 (1.2%) 接受 dacarbazine 的病人發生等級 3 或 4 心肌症；1 位 (0.3%) 接受 YONDELIS® 的病人發生造成死亡的心肌症，接受 dacarbazine 的病人則無人發生。接受 YONDELIS® 的病人其等級 3 或 4 心肌症發生時間中位數為 5.3 個月 (範圍：26 天至 15.3 個月)。

左心室射出分率低於正常值下限、先前累積 anthracycline 劑量大於等於 300 mg/m^2、年齡大於等於 65 歲、或有心血管疾病病史的病人，可能有較高的機率發生心功能不全。在開始 YONDELIS® 治療前，應以心臟超音波 (ECHO) 或多閘門式造影 (MUGA) 掃描來評估 LVEF，隨後每 2 至 3 個月評估一次，直到停用 YONDELIS®。應根據不良反應的嚴重性，視情況停止 YONDELIS® 的治療。*【請參閱藥物劑量與給藥方式 (2.3)】*。

5.5 毛細血管滲出症候群

曾有使用 YONDELIS® 後造成毛細血管滲出症候群 (CLS) 的報告，包含臟重 CLS 的死亡案例，其特徵為低血壓、水腫以及低蛋白血症。監視 CLS 的徵兆及症狀，停用 YONDELIS® 並立即對 CLS 的病人開始標準處置，這些病人可能會需要重症照護。*【請參閱不良反應 (6.2)】*。

5.6 造成組織壞死之滲出

YONDELIS® 滲出會造成組織壞死而需要進行清創。組織壞死的證據可能會在發生滲出後超過 1 週才出現。YONDELIS® 滲出並無特定解毒劑。應透過中央靜脈管路進行 YONDELIS® 給藥 *【請參閱藥物劑量與給藥方式 (2.5)】*。

5.7 胚胎胎兒毒性

依據作用機轉，YONDELIS® 使用於懷孕女性時，會對於胎兒造成傷害。應指示具生育能力的女性，在 YONDELIS® 治療期間與最後一個劑量後至少 2 個月內，使用有效的避孕方式。應指示其女性伴侶具生育能力的男性，在 YONDELIS® 治療期間與最後一個劑量後至少 5 個月內，使用有效的避孕方式 *【請參閱特殊族群的使用 (8.1、8.3)】*。

6 不良反應

有關下列不良反應的詳細說明，請參閱仿單的其他章節：

- 過敏性反應 *【請參閱禁忌症 (4)】*
- 嗜中性白血球減少性敗血症 *【請參閱警語及注意事項 (5.1)】*
- 橫紋肌溶解症 *【請參閱警語及注意事項 (5.2)】*
- 肝毒性 *【請參閱警語及注意事項 (5.3)】*
- 心肌症 *【請參閱警語及注意事項 (5.4)】*
- 毛細血管滲出症候群 *【請參閱警語及注意事項 (5.5)】*
- 造成組織壞死之滲出 *【請參閱警語及注意事項 (5.6)】*

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在極為不同的條件下進行，因此無法將某種藥物於臨床試驗中觀察到的不良反應率直接與另一種藥物的臨床試驗發生率相比，且可能無法反應實務上所觀察到的發生率。

以下資料為 755 位軟組織肉瘤病人接受 YONDELIS® 治療的資料，包括接受 YONDELIS® 達 6 個月以上的 197 位 (26%) 病人，與接受 YONDELIS® 達 1 年以上的 57 位 (8%) 病人。曾在六項開放性單組試驗中評估 YONDELIS® 的安全性，其中有 377 位病人接受 YONDELIS®；也曾進行一項開放性、隨機分配、活性藥物對照臨床試驗，其中有 378 位病人接受 YONDELIS® (試驗 ET743- SAR-3007)。所有病人均接受 YONDELIS® 的建議劑量療程，即每 3 週一次以 24 小時的時間將 1.5mg/m^2 靜脈輸注完畢 (3wk，24-h)。年齡中位數為 54 歲 (範圍：18 至 81 歲)，63% 為女性，且所有病人均患有轉移性軟組織肉瘤。

表 3 與 4 分別提供了試驗 ET743-SAR-3007 (一項開放性、隨機分配 (2：1)、活性藥物對照試驗) 所觀察到的選定不良反應與實驗室異常，試驗中納入曾接受治療的 550 位平滑肌肉瘤或脂肪肉瘤病人 (去分化、黏液和圓細胞型或多形性)，接受每 3 週一次以 24 小時的時間將 YONDELIS® 1.5 mg/m^2 靜脈輸注完畢 (n = 378)，或每 3 週一次以 30 至 120 分鐘的時間將 dacarbazine 1000 mg/m^2 靜脈輸注完畢 (n=172) *【請參閱臨床試驗 (14)】*。接受 YONDELIS® 治療的所有病人，均需要在開始輸注 YONDELIS® 前 30 分鐘靜脈輸注 dexamethasone 20 mg。

在試驗 ET743-SAR-3007 中，病人曾接受一項含 anthracycline 與含 ifosfamide 療程，或者曾接受一項含 anthracycline 療程與另一項細胞毒性化療療程。此試驗排除了已知患有中樞神經系統轉移、血清膽紅素升高或患有顯著慢性肝臟疾病 (例如肝硬化或活動性肝炎)，以及 6 個月內曾發生心肌梗塞、曾發生結約心臟學會等級 II 至 IV 心臟衰竭、或基期時左心室射出分率異常的病人。試驗 ET743-SAR-3007 的病人年齡中位數為 57 歲 (範圍：17 至 81 歲)，69% 為女性，77% 為白種人、12% 為黑人或非裔美洲人、4% 為亞洲人及 < 1% 為美洲印第安人或阿拉斯加原住民。Trabectedin 的暴露期間中位數為 13 週 (範圍：1 至 127 週)，有 30% 的病人接受 YONDELIS® 超過 6 個月，7% 的病人接受 YONDELIS® 超過 1 年。

在試驗 ET743-SAR-3007 中，28% (378 位當中的 98 位) 的病人發生造成永久停用 YONDELIS® 的不良反應；最常見者為肝臟檢測 (定義為 ALT、AST、鹼性磷酸酶、膽紅素) 結果升高 (5.6%)、血小板減少症 (3.4%)、疲倦 (1.6%)、肌酸磷酸激酶升高 (1.1%) 與肘出分率降低 (1.1%)。42% (378 位當中的 158 位) 接受 YONDELIS® 治療的病人發生造成降低劑量之不良反應；最常見者為肝臟檢測結果升高 (2.6%)、嗜中性白血球減少症 (包括發熱性嗜中性白血球減少症) (8%)、血小板減少症 (4.2%)、疲倦 (3.7%)、肌酸磷酸激酶升高 (2.4%)、噁心 (1.1%) 與嘔吐 (1.1%)。52% (378 位當中的 198 位) 接受 YONDELIS® 治療的病人發生造成中斷給藥的不良反應；最常見者為嗜中性白血球減少症 (31%)、血小板減少症 (15%)、肝臟檢測結果升高 (6%)、疲倦 (2.9%)、貧血 (2.6%)、肌酸酐升高 (1.1%) 與噁心 (1.1%)。

最常見的不良反應 (≥20%) 為噁心、疲倦、嘔吐、便秘、食慾不振、腹瀉、周邊水腫、呼吸困難與頭痛。最常見的實驗室檢測結果異常 (≥20%) 為 AST 或 ALT 升高、鹼性磷酸酶升高、低白蛋白血症、肌酸酐升高、肌酸磷酸激酶升高、貧血、嗜中性白血球減少症與血小板減少症。

表 3：發生於 ≥10% 接受 YONDELIS® 的病人且發生率高於對照組之選定不良反應，一試驗 ET743-SAR-3007

系統器官分類不良反應	YONDELIS® (N=378)		Dacarbazine (N=172)	
	所有等級 [b] (%)	等級 3 - 4 (%)	所有等級 (%)	等級 3 - 4 (%)
胃腸疾病				
噁心 | 75 | 7 | 50 | 1.7 |
嘔吐 | 46 | 6 | 22 | 1.2 |
便秘 | 37 | 0.8 | 31 | 0.6 |
腹瀉 | 35 | 1.6 | 23 | 0 |
一般疾病與給藥部位的情況 | | | | |
疲倦 [c] | 69 | 8 | 52 | 1.7 |
周邊水腫 | 28 | 0.8 | 21 | 0.6 |
代謝與營養疾病 | | | | |
食慾下降 | 37 | 1.9 | 21 | 0.6 |
呼吸道、胸腔與縱膈腔疾病 | | | | |
呼吸困難 | 25 | 4.2 | 20 | 1.2 |
神經系統疾病 | | | | |
頭痛 | 25 | 0.3 | 19 | 0 |
肌肉骨骼與結締組織疾病 | | | | |
關節痛 | 15 | 0 | 8 | 1.2 |
肌痛 | 12 | 0 | 6 | 0 |
精神疾病 | | | | |
失眠 | 15 | 0.3 | 9 | 0 |

a 僅限於 trabectedin 組發生率 ≥ 10% 且 trabectedin 組整體發生率高於 dacarbazine 組 ≥ 5% 的不良反應，或高於 ≥ 2% 的等級 3 - 4 不良反應。
b 毒性等級是依據 NCI 常見毒性標準，版本 4.0。
c 疲倦指的是下列不良事件詞彙的總和：疲倦、無力與全身乏力。

其他臨床上觀察到發生於 < 10% 接受 YONDELIS® 治療之軟組織肉瘤病人 (N = 755) 的重要不良反應為：

*神經系統疾病：*周邊神經病變、感覺異常、感覺減退。

*呼吸道、胸腔與縱膈腔疾病：*肺部栓塞。

表 4：選定之治療引發實驗室檢測結果異常的發生率 a，一試驗 ET743-SAR-3007

實驗室檢測結果異常	YONDELIS®		Dacarbazine	
	所有等級 (%)	等級 3 - 4 (%)	所有等級 (%)	等級 3 - 4 (%)
化學				
ALT 升高 | 90 | 31 | 33 | 0.6 |
AST 升高 | 84 | 17 | 32 | 1.2 |
鹼性磷酸酶升高 | 70 | 1.6 | 60 | 0.6 |
低白蛋白血症 | 63 | 3.7 | 51 | 3.0 |
肌酸酐升高 | 46 | 4.2 | 29 | 1.2 |
肌酸磷酸激酶升高 | 33 | 6.4 | 9 | 0.6 |
高膽紅素血症 | 13 | 1.9 | 5 | 0.6 |
血液分析 | | | | |
貧血 | 96 | 19 | 79 | 12 |
嗜中性白血球減少症 | 66 | 43 | 47 | 26 |
血小板減少症 | 59 | 21 | 57 | 7.0 |

a 治療引發實驗室檢測結果異常包括 trabectedin 組高於 dacarbazine 組 ≥ 5% 者 (所有等級) 或高於 ≥ 2% 者 (等級 3 - 4)。發生率是依據具有基期與至少一次試驗期間實驗室檢測結果的病人人數。

YONDELIS® 組 (範圍：373 至 377 位病人) 與 dacarbazine 組 (範圍：166 至 168 位病人)。

6.2 上市後使用經驗

在 YONDELIS® 獲得核准後的使用期間曾發現下列不良反應。由於這些反應都是由不確定人數的人口主動通報而得知，因此並不一定能確實估算其發生頻率或確立其與使用 YONDELIS® 的因果關係。

血管異常：毛細血管滲出症候群

7 藥物交互作用

7.1 細胞色素 CYP3A 抑制劑的作用

YONDELIS® 與強效 CYP3A 抑制劑 ketoconazole 併用會使 trabectedin 全身曝藥量增加 66%。接受 YONDELIS® 的病人應避免使用強效 CYP3A 抑制劑 (例如：口服 ketoconazole、itraconazole、posaconazole、voriconazole、clarithromycin、telithromycin、indinavir、lopinavir、ritonavir、boceprevir、nelfinavir、saquinavir、telaprevir、nefazodone、conivaptan)。若*必*須短期 (即：不到 14 天) 使用一種強效 CYP3A 抑制劑，應在 YONDELIS® 輸注後 1 週給予該強效 CYP3A 抑制劑，並於下次 YONDELIS® 輸注前一日停用該藥 *【請參閱臨床藥理學 (12.3)】*。

7.2 細胞色素 CYP3A 誘導劑的作用

YONDELIS® 與強效 CYP3A 誘導劑 rifampin 併用會使 trabectedin 全身曝藥量降低 31%。接受 YONDELIS® 的病人應避免使用強效 CYP3A 誘導劑 (例如：rifampin、phenobarbital、金絲桃) *【請參閱臨床藥理學 (12.3)】*。

7.3 P-gp 抑制劑的作用

臨床前數據證明 trabectedin 是 P-gp 的受質。若併用 P-gp 抑制劑時，體如 cyclosporine 及 verapamil，可能會改變 trabectedin 的分布及/或排除。此交互作用的相關性，體如中樞神經系統的毒性，目前尚未建立。因此併用 P-gp 抑制劑時應該謹慎做意。

8 特殊族群的使用

8.1 懷孕

風險摘要

依據作用機轉，懷孕期間使用 trabectedin 會對胎兒造成傷害 *【請參閱臨床藥理學 (12.1)】*。目前並無懷孕期間使用 YONDELIS® 的資料。Trabectedin 未進行相關劑量的動物生殖與發育試驗；然而，懷孕大鼠試驗顯示 trabectedin 會通過胎盤。應向懷孕女性告知對胎兒的可能風險。目前未知適用族群的重大先天缺陷與流產背景風險；然而，美國整體族群中臨床確認懷孕的重大先天缺陷背景風險為 2 至 4%，流產為 15 至 20%。

8.2 哺乳

風險摘要

目前並無關於 trabectedin 進入人體乳汁、作用於哺乳嚙兒或作用於乳汁生產的資料。由於 YONDELIS® 對於哺乳嚙兒可能引起的嚴重不良反應，應告知哺乳女性在 YONDELIS® 治療期間停止哺乳。

8.3 具生育能力的女性與男性

懷孕

在使用 YONDELIS® 之前，需確認具有生殖力女性的懷孕狀態。*【請參閱特殊族群的使用 (8.1)】*

避孕

女性

應告知具生育能力的女性病人，於 YONDELIS® 治療期間與最後一個劑量後 2 個月內，使用有效的避孕方式 *【請參閱特殊族群的使用 (8.1)】*。

男性

YONDELIS® 可能會損害精子，造成可能的基因與胎兒異常。應告知女性伴侶具生育能力的男性：在 YONDELIS® 治療期間與最後一個劑量的 5 個月內，使用有效避孕方式 *【請參閱非臨床毒性 (13.1)】*。

不孕

YONDELIS® 可能會使男性與女性的生育力下降 *【請參閱非臨床毒性 (13.1)】*。

8.4 兒童的使用

尚未建立使用於兒童病人的安全性與有效性。

在五個開放性試驗中 (NCT00006463，NCT01453283，NCT00005625，NCT00070109 和 ET-B-023-00)，評估了安全性 (n = 61) 和療效 (n = 58) 兒童病人 (2 歲至小於 17 歲) 患有兒童組織型肉瘤的 (主要是橫紋肌肉瘤、骨肉瘤、尤文氏肉瘤和非橫紋肌肉瘤軟組織肉瘤)。在這些試驗的兒童病人沒有觀察到新的安全性訊號。

17 名兒童病人 (3 至 17 歲) 的藥物動力學參數均在先前成人中觀察到的投予每體表面積之相同劑量的參數值範圍裡。

8.5 老年人的使用

YONDELIS® 的臨床試驗未納入足夠的 65 歲以上受試者，無法判定老年人的反應是否不同於較年輕的受試者。

8.6 肝功能不全

中度 (膽紅素濃度超過 1.5 至 3 倍正常值上限，AST 與 ALT 低於 8 倍正常值上限) 肝功能不全病人的平均 trabectedin 曝藥量 (97%) 高於肝功能正常 (膽紅素 ≤ 正常值上限，AST 與 ALT ≤ 正常值上限) 病人。不建議 YONDELIS® 用於中度肝功能不全病人 *【請參閱藥物劑量與給藥方式 (2.1) 臨床藥理學 (12.3)】*。

YONDELIS® 不得使用於重度肝功能不全病人 (膽紅素濃度超過 3 倍正常值上限，AST 與 ALT 不限) 【請參閱無語及注意事項 (5.3)】。

8.7 腎功能不全

針對輕度 [肌酸酐廓清率 (CLcr) 60 - 89 mL/min] 或中度 [(CLcr = 30 - 59 mL/min)] 腎功能不全病人未建議須調整劑量。

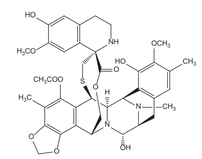
尚未評估 trabectedin 使用於重度腎功能不全 (CLcr < 30 mL/min) 或末期腎病病人的藥物動力學 *【請參閱臨床藥理學 (12.3)】*。

10 藥物過量

YONDELIS® 並無特定解毒劑。由於 trabectedin 會高度結合至血漿蛋白質 (97%) 且並非大量由腎臟排除，故預期血液透析不會增加 YONDELIS® 的排除。

11 說明

Trabectedin 是一種絕基化藥物，化學名為 (1′*R*,6*R*,6a*R*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-5-(acetyloxy)-3′,4′,6,6a,7,13,14,16-octahydro-6′,8,14-trihydroxy-7′,9-dimethoxy-4,10,23-trimethyl-spiro[6,16-(epithiopropanoxymethano)-7,13-imino-12*H*-1,3-dioxolo[7,8]isoquino [3,2-b][3]benzazocine-20,1′(2′*H*)-isoquinolin]-19-one。分子式為 $C_{39}H_{43}N_3O_{11}S$。分子量為 761.84 dalton。化學結構如下：



Trabectedin 具疏水性，水溶性低。

YONDELIS® (trabectedin) 為單一劑量小瓶裝之注射用白色至灰白色冷凍，無菌粉末狀/塊狀冰晶。每支單一劑量小瓶含有 trabectedin 1 mg、磷酸二氫鉀 27.2 mg、蔗糖 400 mg，以及磷酸與氫氧化鉀 (用於將 pH 值調整至 3.6-4.2)。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Trabectedin 是一種絕基化藥物，可結合至 DNA 小溝槽內的鳥嘌呤殘基，形成加合物，並使 DNA 螺旋彎向大溝槽。加合物的形成會啟動一連串事件，影響 DNA 結合蛋白的後續活性，包括部分轉錄因子以及 DNA 修復途徑，進而干擾細胞週期，最終造成細胞死亡。

12.2 藥物效力學

心電生理學

曾以 75 位病人評估 trabectedin 對於 QT/QTc 間隔的作用，評估方法為第 1 天給予安慰劑，並於第 2 天以 3 小時的時間將 trabectedin (1.3 mg/m^2) 靜脈輸注完畢。試驗中的病人 QTc 間隔均未超過 500 msec，或自基期以來增加未超過 60 msec，且未觀察到平均 QTc 間隔的大幅變化 (即：> 20 msec)。

12.3 藥物動力學

Trabectedin 的藥物動力學在輸注結束時表現出一個快速降低期，以及一個較慢的指數期。群體藥物動力學分析顯示，trabectedin 的藥物動力學具劑量比例性 (在劑量範圍 0.024 至 1.8 mg/m^2 之間)，而曝藥量則不具時間依賴性。在每 3 週一次重複給藥後，未觀察到 trabectedin 於血漿中累積。

分佈

Trabectedin 與人類血漿蛋白的結合率約為 97%，在 trabectedin 濃度範圍 10 ng/mL 至 100 ng/mL 間不具劑量依賴性。Trabectedin 的穩定態分佈體積超過 5000 L。

清除

Trabectedin 的估計平均 (% 變異係數) 廓清率為 31.5 L/hr (50%)，末端清除半衰期約為 175 小時。

代謝

CYP3A 是肝臟代謝 trabectedin 的主要 CYP 酵素。

人體接受 trabectedin 後，trabectedin 會大量代謝，尿液與糞便中幾乎不會出現原型藥物。

排除

實質腫瘤病人在以 3 小時或 24 小時的時間將經過 C^{14} 標記的 trabectedin 靜脈輸注完畢後，在 24 天內收集到 67% 的放射性總給藥劑量，其中 58% 於糞便中排除，6% 於尿液中排除。

特殊族群

以下族群特性並未在臨床上顯著影響 trabectedin 的藥物動力學：性別、年齡 (19 至 83 歲)、體重 (36 至 148 kg)、體表面積 (0.9 至 2.8 m^2)、輕度肝功能不全，或輕度至中度腎功能不全。目前未知重度肝功能不全、重度腎功能不全或末期腎病對於 trabectedin 藥藥量的作用。

肝功能不全

相較於肝功能正常病人接受單劑 YONDELIS® 1.3 mg/m^2，中度 (膽紅素濃度超過 1.5 至 3 倍正常值上限，AST 與 ALT 低於 8 倍正常值上限) 肝功能不全病人接受單劑 YONDELIS® 0.58 mg/m^2 或 0.9 mg/m^2 後，幾何平均劑量常態化曝藥量 (AUC) 增加 97% (90% CI：20%，222%) *【請參閱藥物劑量與給藥方式 (2.1) 與特殊族群的使用 (8.6)】*。

藥物交互作用

強效 CYP3A 抑制劑對於 Trabectedin 的作用

相較於僅給予單劑 YONDELIS® (1.3 mg/m^2)，合併給予多重劑量之 ketoconazole (200 mg，每天二次，共 7 天) 與第 1 天給予單劑 YONDELIS® (0.58 mg/m^2) 會使 trabectedin 的劑量常態化 AUC 增加 66%，並使 Cmax 增加 22%。

強效 CYP3A 誘導劑對於 Trabectedin 的作用

相較於僅給予單劑 YONDELIS® (1.3 mg/m^2)，合併給予多重劑量之 rifampin (600 mg，每天一次，共 6 天) 與第 6 天給予單劑 YONDELIS® (1.3 mg/m^2) 會使 trabectedin 的 AUC 減少 31%，並使 Cmax 減少 21%。

Trabectedin 對於 CYP 酵素的作用

在體外試驗中，trabectedin 對於主要 CYP 酵素 (CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 與 3A4) 的潛在抑制或誘導作用有限。

13 非臨床毒性

13.1 致癌性、致突變性、生育力的損害

Trabectedin 在體外與體內試驗中均表現出遺傳毒性。尚未進行長期致癌性試驗。

尚未進行有關 trabectedin 的生殖力試驗。雄性大鼠重複給予約 0.2 倍於依據體表面積之人體劑量 trabectedin 1.5 mg/m^2 後，表現出重丸出血與退化的有限組織病理學徵象。

14 臨床試驗

試驗 ET743-SAR-3007 (NCT01343277) 顯示了 YONDELIS® 使用於轉移性或復發性平滑肌肉瘤或脂肪肉瘤病人的臨床療效與安全性：試驗 1 是一項隨機分配 (2：1)、開放性、活性藥物對照試驗，比較每 3 週一次以 24 小時連續靜脈輸注 YONDELIS® 1.5 mg/m^2 與每 3 週靜脈輸注一次 (20 至 120 分鐘) dacarbazine 1000 mg/m^2 的治療。兩組均持續治療至疾病惡化或發生無法接受的毒性為止：YONDELIS® 組的所有病人在每次輸注 YONDELIS® 前都必須靜脈輸注 dexamethasone 20 mg。病人必須患有無法切除、局部晚期或轉移性平滑肌肉瘤或脂肪肉瘤 (去分化 dedifferentiated、黏液和圓細胞型 myxoid round cell 或多形性 pleomorphic)，且曾接受一項含 anthracycline 與 ifosfamide 療程，或者一項含 anthracycline 療程加上另一種細胞毒性化療療程。依據軟組織肉瘤的子型 (平滑肌肉瘤或脂肪肉瘤)、ECOG 體能狀態 (0 或 1) 與曾接受的化療療程數目 (或 2)，為分層隨機分配因子。療效結果評估方式為，由試驗主持人依據實體腫瘤反應評估標準 (RECISTv1.1) 評估之無惡化存活期 (PFS)、整體存活期 (OS)、客觀反應率 (ORR) 與反應持續時間 (DOR)。未在 dacarbazine 組病人出現疾病惡化時提供 YONDELIS®。

共隨機分配 518 位病人，345 位分配至 YONDELIS® 組，另外 173 位則分配至 dacarbazine 組。病人年齡中位數為 56 歲 (範圍：17 至 81 歲)；30% 為男性；76% 為白種人、12% 為黑人、4% 為亞洲人；73% 患有平滑肌肉瘤；27% 患有脂肪肉瘤；49% 的 ECOG PS 為 0；89% 先前曾接受之 2 種化療療程。試驗前最常接受 (≥ 20%) 的化療藥物為 doxorubicin (90%)、gemcitabine (81%)、docetaxel (74%) 與 ifosfamide (59%)。約有 10% 的病人曾接受 pazopanib。

試驗 ET743-SAR-3007 表現出統計上顯著的 PFS 改善。針對整體族群的 60% 之子群組以獨立放射學委員會判定之 PFS 進行一項探索性分析，其結果近似於試驗主持人判定之 PFS。有關試驗 ET743-SAR-3007 的療效結果，請參閱下表。

表 5：試驗 ET743-SAR-3007 之療效結果

療效指標	YONDELIS® N=345	Dacarbazine N=173
無惡化存活期		
PFS 事件，n (%) | 217 (63%) | 112 (65%) |
疾病惡化 | 204 | 109 |
死亡 | 13 | 3 |
中位數 (95%CI)(月) | 4.2 (3.0, 4.8) | 1.5 (1.5, 2.6) |
HR (95%CI)[a] | 0.55 (0.44, 0.70) | |
p 值[b] | <0.001 | |
整體存活率[c] | | |
事件，n (%) | 258 (67%) | 123 (64%) |
中位數 (95%CI)(月) | 13.7 (12.2, 16.0) | 13.1 (9.1, 16.2) |
HR (95%CI)[a] | 0.93 (0.75, 1.15) | |
p 值 | 0.49 | |
客觀反應率 (ORR：CR+PR) | |