

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «01» июня 2018 г.  
№ N015383

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
Йонделис®**

**Торговое название**

Йонделис®

**Международное непатентованное название**

Трабектедин

**Лекарственная форма**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

**Состав**

Один флакон содержит

*активное вещество:* трабектедин 1 мг,

*вспомогательные вещества:* сахароза, калия дигидрофосфат (калия фосфат однозамещенный), 0.1 Н раствор кислоты фосфорной и 0.1 М раствор калия гидроксида (до pH 3.6-4.2), вода для инъекций<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> удаляется в процессе производства.

**Описание**

«Пирог» от белого до почти белого цвета, расколовшийся «пирог» или порошок, практически свободный от видимых примесей.

**Фармакотерапевтическая группа:**

Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы. Противоопухолевые препараты. Алкалоиды растительного происхождения. Прочие растительные алкалоиды и натуральные продукты. Трабектедин.

Код АТХ L01CX01

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика**

При введении 1 раз в 3 недели накопления препарата в плазме крови не выявлено. Объем распределения трабектедина >5000 л, что согласуется с широким распределением по периферическим тканям. Трабектедин в значительной степени связывается с белками плазмы крови; при общих

концентрациях в плазме крови 10 и 100 нг/мл свободная фракция составляет соответственно 2.23% и 2.72%. Трабектедин активно метаболизируется путем окисления, в основном, изоферментом 3A4 системы цитохрома P450. Однако нельзя исключить и вклад других ферментов этой системы в метаболизм трабектедина. В неизменном виде с мочой и калом выводится <1% введенной дозы препарата. Конечный период полувыведения составляет 175 часов. Клиренс трабектедина в цельной крови равен примерно 35 л/час. Захват трабектедина в печени считается умеренным. Разброс значений клиренса трабектедина в плазме крови достигает 28-49%. Клиренс трабектедина в плазме крови не зависит от массы тела (36-148 кг), площади поверхности тела (0.9-2.8 м<sup>2</sup>), возраста (19-83 года) и пола больных.

#### *Нарушение функции почек*

Функция почек (при клиренсе креатинина  $\geq 30.3$  мл/мин) существенно не влияет на фармакокинетику трабектедина. При клиренсе креатинина менее 30.3 мл/мин данные отсутствуют. Нарушение функции почек слабо влияет на выведение трабектедина и его метаболитов.

#### *Нарушение функции печени*

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику трабектедина оценивалось с использованием доз от 0.58 до 1.3 мг/м<sup>2</sup>, вводимых в виде 3-часовой инфузии. У 6 пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (с повышенным уровнем билирубина в сыворотке крови от 1.5 до 3 x верхнюю границу нормы (ВГН) и повышенным уровнем аминотрансфераз (АСТ или АЛТ) < 8 x ВГН) средняя геометрическая нормализованная по дозе концентрация трабектедина (AUC) увеличивалась на 97% (ДИ 90%: 20%, 222%), после введения однократной дозы трабектедина 0.58 мг/м<sup>2</sup> (n = 3) или 0.9 мг/м<sup>2</sup> (n = 3) по сравнению с 9 пациентами с нормальной функцией печени после введения однократной дозы трабектедина 1.3 мг/м<sup>2</sup>.

#### **Фармакодинамика**

Трабектедин представляет собой тристетрагидроизохинолиновый алкалоид природного (морского) происхождения. Препарат подавляет транскрипцию генов и взаимодействует с системой репарации нуклеотидов, связанной с транскрипцией. Это приводит к нарушению клеточного цикла. Трабектедин оказывает антипролиферативное действие в ряде культур клеток опухолей человека и в экспериментальных опухолях, включая саркому, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников и меланому. На ксенотрансплантанных моделях трабектедин показал аддитивный или синергический эффект при совместном применении с доксорубицином.

#### *Электрокардиограмма*

Трабектедин в терапевтических дозировках не вызывает удлинение интервала QTc.

#### **Показания к применению**

- рецидивирующий платиночувствительный рак яичников в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином гидрохлоридом.

- прогрессирующая саркома мягких тканей у больных, нечувствительных к антрациклинам и ифосфамиду, либо с противопоказаниями к их применению.

Эффективность основана, главным образом, на данных, полученных у больных липосаркомой и лейомиосаркомой.

### **Способ применения и дозы**

Йонделис® должен применяться под руководством врача, имеющего опыт в проведении химиотерапии. Его применение должно осуществляться персоналом, обученным работе с цитотоксичными препаратами.

Препарат строго рекомендуется вводить через центральный венозный катетер.

Для терапии саркомы мягких тканей рекомендуемая начальная доза составляет 1.5 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела в виде 24-часовой внутривенной инфузии с интервалом в 3 недели.

Для терапии рака яичников Йонделис® назначается в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином каждые 3 недели. Йонделис® вводится в дозировке 1.1 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-часовой внутривенной инфузии после введения пегилированного липосомального доксорубицина в дозировке 30 мг/м<sup>2</sup> в виде 60-минутной внутривенной инфузии. Для минимизации риска инфузионных реакций на пегилированный липосомальный доксорубицин начальная доза вводится со скоростью не превышающей 1 мг/мин. Если инфузионных реакций не наблюдается, через 1 час может быть проведено последующее вливание пегилированного липосомального доксорубицина (см. также инструкцию по медицинскому применению пегилированного липосомального доксорубицина для ознакомления с особенностями приема препарата).

Всем больным следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, например, дексаметазоном 20 мг внутривенно за 30 минут до введения пегилированного липосомального доксорубицина (при комбинированной терапии) или перед инфузией препарата Йонделис® (при монотерапии), с целью профилактики рвоты, а также, возможного гепатопротекторного действия. При необходимости могут применяться дополнительные противорвотные средства.

Йонделис® можно вводить только при следующих лабораторных показателях:

- абсолютное содержание нейтрофилов (АСН)  $\geq 1500$ /мкл
- количество тромбоцитов  $\geq 100\ 000$ /мкл
- уровень гемоглобина  $\geq 9$  г/дл
- уровень билирубина, не превышающий верхнюю границу нормы
- уровень щелочной фосфатазы (несвязанный с поражением костной системы), не превышающий более чем в 2.5 раза верхнюю границу нормы

(при повышении уровня щелочной фосфатазы, возможно связанного с поражением костной системы, необходимо определить уровень печеночных изоферментов 5-нуклеотидазы или гаммаглутамилтранс-пептидазы) (ГГТ)

- уровни аланин-аминотрансферазы (АЛТ) и аспартат-аминотрансферазы (АСТ), не превышающие более чем в 2.5 раза верхнюю границу нормы
- содержание альбумина  $\geq 25$  г/л
- клиренс креатинина  $\geq 30$  мл/мин (при монотерапии)
- при комбинированной терапии рака яичников: при уровне сывороточного креатинина  $\leq 1.5$  мг/дл ( $\leq 132.6$  мкмоль/л) или клиренсе креатинина  $\geq 60$  мл/мин
- уровень креатин-фосфокиназы (КФК) не превышающей более чем в 2.5 раза верхнюю границу нормы

Повторные инфузии препарата Йонделис<sup>®</sup> также можно проводить только при соблюдении вышеперечисленных критериев. В противном случае инфузию откладывают на срок до 3-х недель до достижения соответствия лабораторных показателей крови вышеперечисленным критериям, при этом препарат вводят в той же дозе, в случае отсутствия других негематологических нежелательных явлений 3-4 степени.

Дополнительный контроль гематологических показателей билирубина, щелочной фосфатазы, аминотрансферазы и креатинфосфокиназы должен проводиться каждую неделю во время первых двух циклов терапии и, как минимум, один раз между инфузиями в последующих циклах. Если токсичность сохраняется более 3-х недель, то следует рассмотреть возможность отмены лечения.

#### ***Коррекция дозы в ходе лечения***

Соответствие пациента исходным критериям, описанным выше, должно сохраняться до повторного введения препарата.

При появлении в любое время между инфузиями хотя бы одного из следующих явлений дозу препарата при следующей инфузии снижают на один уровень в соответствии с таблицей 1, ниже:

- нейтропения  $< 500$ /мкл, сохраняющаяся более 5 дней или сопровождающаяся лихорадкой или инфекцией
- тромбоцитопения  $< 25\ 000$ /мкл
- повышение уровня билирубина выше верхней границы нормы
- повышение уровня щелочной фосфатазы более чем в 2.5 выше верхней границы нормы
- повышение уровня аминотрансфераз (АСТ или АЛТ) более чем в 2.5 раза выше верхней границы нормы при монотерапии или более чем в 5 раз выше верхней границы нормы при комбинированной терапии, не нормализовавшееся к 21 дню цикла.
- любое побочное явление 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, и при этом у пациента наблюдается благоприятный клинический эффект, то доза может быть снижена дополнительно в соответствии с таблицей ниже. Могут быть введены колониестимулирующие факторы для коррекции гематологической токсичности в соответствии с применяемыми практиками.

**Таблица 1. Коррекция дозы препарата Йонделис® (в монотерапии при саркоме мягких тканей (СМТ) или в комбинированной терапии для лечения рака яичников) и пегилированного липосомального доксорубина (ПЛД).**

	Саркома мягких тканей	Рак яичников	
	Йонделис®	Йонделис®	ПЛД
Начальная доза	1.5мг/м <sup>2</sup>	1.1мг/м <sup>2</sup>	30мг/м <sup>2</sup>
Первое снижение дозы	1.2мг/м <sup>2</sup>	0.9мг/м <sup>2</sup>	25мг/м <sup>2</sup>
Второе снижение дозы	1мг/м <sup>2</sup>	0.75мг/м <sup>2</sup>	20мг/м <sup>2</sup>

Для получения более полной информации о коррекции дозы ПЛД смотрите инструкцию по медицинскому применению данного препарата.

Если требуется дополнительное снижение дозы, то следует рассмотреть необходимость прекращения лечения.

#### *Продолжительность лечения*

При проведении клинических исследований не было предустановленных ограничений по количеству принимаемых циклов. Лечение проводилось до тех пор, пока наблюдался клинический эффект. Йонделис® применялся в течение 6 или более циклов у 29.5% и 52% пациентов, при монотерапии и при комбинированной терапии, соответственно. Монотерапия и комбинированная терапия применялись до 38 и 21 цикла, соответственно. У пациентов, получивших многократные циклы лечения, кумулятивной токсичности не наблюдалось.

#### **Особые группы пациентов**

##### *Дети*

Йонделис® не следует применять у детей и подростков младше 18 лет с детской саркомой из-за опасений относительно эффективности.

##### *Пожилые пациенты*

Нет необходимости в коррекции дозы исходя исключительно из возрастного показателя.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с нарушением функции печени рекомендуется соблюдение особых мер предосторожности; может потребоваться коррекция дозы, по причине повышения системного воздействия трабетедина и вероятного увеличения риска гепатотоксичности. Пациенты с повышенным уровнем билирубина на момент начала терапии не должны получать лечение

препаратом Йонделис®. Во время лечения препаратом Йонделис® следует контролировать показатели функции печени и, при необходимости, сделать корректировку дозы.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Препарат Йонделис® не должен применяться у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин при монотерапии; <60 мл/мин при комбинированной терапии. Принимая во внимание фармакокинетические характеристики трабектедина, не требуется коррекции дозы для пациентов с легкой или средней степенью почечной недостаточности.

#### **Рекомендации по приготовлению раствора**

Перед проведением внутривенной инфузии Йонделис® растворяют и затем разбавляют с использованием соответствующих методов асептики и соблюдением правил обращения с цитотоксичными препаратами.

При комбинированном лечении с ПЛД, внутривенный катетер после введения ПЛД перед введением препарата Йонделис® должен быть тщательно промыт раствором глюкозы 5% (50 мг/мл) для инъекций. Не допускается применение никакого другого растворителя, кроме раствора глюкозы 5% (50 мг/мл) для инъекций, во избежание вероятной преципитации ПЛД. Для получения информации о мерах предосторожности при применении ПЛД, смотрите инструкцию по медицинскому применению данного препарата.

Во флакон содержащий 1 мг трабектедина добавляют 20 мл стерильной воды для инъекций и встряхивают до полного растворения. Полученный раствор будет иметь концентрацию 0.05 мг/мл и предназначен только для однократного применения. Для введения во флакон 20 мл стерильной воды для инъекций используется шприц. Флакон необходимо встряхивать до полного растворения содержимого. Полученный раствор должен быть прозрачным, бесцветным или слегка желтоватым, без видимых частиц.

Его необходимо дополнительно разбавить, раствор предназначен только для однократного применения.

Полученный восстановленный раствор должен быть разбавлен 0.9% (9 мг/мл) раствором натрия хлорида для инфузий или 5% (50 мг/мл) раствором глюкозы для инфузий. Нужно количество раствора рассчитывается следующим образом:

$$\text{Объем (мл)} = \frac{\text{ППТ(м}^2\text{)} \times \text{индивидуальная доза(мг/м}^2\text{)}}{0.05 \text{ мг/мл}}$$

где, ППТ – это площадь поверхности тела.

Для инфузии через центральный венозный катетер нужное количество раствора, содержащего необходимую дозу препарата, отбирают из флакона шприцем и вносят в инфузионный мешок/флакон, содержащий 500 мл 0.9% раствора натрия хлорида для инфузий или 5% раствора глюкозы для инфузий, получая концентрацию трабектедина в инфузионном растворе не более 0.030 мг/мл.

При отсутствии возможности инфузии в центральную вену и необходимости введения в периферическую вену нужное количество

раствора вводят в инфузионный мешок/флакон, содержащий не менее 1000 мл 0.9% раствора натрия хлорида для инфузий или 5% раствора глюкозы для инфузий.

Перед введением парентеральные растворы визуально проверяют на предмет отсутствия частиц. Как только инфузия приготовлена, ее следует использовать незамедлительно.

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

*Йонделис® не проявляет несовместимости с поливинилхлоридом и полиэтиленом инфузионных мешков и трубок, а также с титаном внутрисосудистых катетеров.*

### **Побочные действия**

Нижеследующий профиль безопасности препарата Йонделис® основывается на результатах клинических исследований пациентов, которые проходили лечение в соответствии с рекомендуемой схемой лечения для обоих показаний, если иное не указано.

У большинства пациентов, принимавших препарат Йонделис®, можно ожидать появления побочных реакций любой степени тяжести (91% при монотерапии и 99% при комбинированной терапии) и менее чем одну треть серьезных побочных эффектов 3 или 4 степени тяжести (10% при монотерапии и 25% при комбинированной терапии). Наиболее часто возникающие побочные эффекты любой степени тяжести – нейтропения, тошнота, рвота, повышение уровня АЛТ/АСТ, анемия, утомляемость, тромбоцитопения, анорексия и диарея.

Побочные реакции с летальным исходом возникали у 1.9% и 0.9% пациентов при монотерапии и комбинированной терапии, соответственно. Часто они являлись результатом комбинации факторов, включая панцитопению, фебрильную нейтропению, некоторые с сепсисом, поражением печени, почечной или мультиорганной недостаточностью и рабдомиолизом.

Ниже представлены побочные эффекты, наблюдавшиеся у  $\geq 1\%$  пациентов, проходивших терапию саркомы мягких тканей по рекомендованной схеме (24-часовая инфузия из расчета  $1.5\text{ мг}/\text{м}^2$ , каждые 3 недели). Использовались как данные о побочных эффектах, так и данные лабораторных анализов. В рамках каждой категории частоты побочные эффекты представлены в порядке снижения степени серьезности.

Частота нежелательных реакций классифицируется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ):

*Очень часто ( $\geq 1/10$ )*

- головная боль

- нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения

- гипербилирубинемия, повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гаммаглутамил-трансферазы
- повышение уровней креатинфосфокиназы, креатинина, снижение уровня альбумина
- анорексия
- тошнота, рвота, запор
- усталость, астения

*Часто ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ )*

- периферическая сенсорная нейропатия, извращение вкуса, головокружение, парестезии
- бессонница
- инфекции
- фебрильная нейтропения
- обезвоживание, снижение аппетита, гипокалиемия
- снижение артериального давления, гиперемия
- одышка, кашель
- диарея, стоматит, боль в животе, диспепсия, боль в верхней части живота
- алопеция
- миалгия, артралгия, боль в спине
- повышение температуры тела, отеки, периферические отеки, реакции в месте введения препарата
- снижение массы тела

*Нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ )*

- синдром повышенной проницаемости капилляров

Ниже представлена информация о частоте и серьезности побочных эффектов, предположительно имеющих отношение к применению исследуемого препарата и отмеченные у  $\geq 5\%$  пациентов с раком яичников, рандомизированных по приему препарата Йонделис® 1.1 мг/м<sup>2</sup>/ПЛД 30мг/м<sup>3</sup> в рамках базового клинического исследования ET743-OVA-301. Использовались как данные о побочных эффектах, так и данные лабораторных анализов. В рамках каждой категории частоты побочные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

*Очень часто ( $\geq 1/10$ )*

- нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения
- анорексия
- тошнота, рвота, запор, стоматит, диарея
- гипербилирубинемия, повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы
- ладонно-подошвенный синдром, алопеция
- усталость, астения, воспаление слизистой, гипертермия

*Часто ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ )*

- фебрильная нейтропения
- гипокалиемия



- головная боль, извращение вкуса
- одышка
- боль в животе, диспепсия
- сыпь, гиперпигментация кожи
- повышение уровня креатинфосфокиназы

*Нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ )*

- синдром повышенной проницаемости капилляров

Следующие реакции отмечались с частотой менее 5% в группе комбинированной терапии, тем не менее, приведены по причине их клинической значимости: инфекция при нейтропении (<1%), нейтропенический сепсис (<1%), панцитопения (1,8%), недостаточность костного мозга (1.5%), гранулоцитопения (1.5%), обезвоживание, бессонница, периферическая сенсорная нейропатия, обморок, дисфункция левого желудочка (<1%), эмболия легких (1.2%), отек легких (<1%), кашель, гепатотоксичность (<1%), увеличение гамма-глутамилтрансферазы, повышение связанного билирубина, скелетно-мышечная боль, миалгия, увеличение уровня креатинина в крови, отек, периферийный отек, реакция в месте введения катетера.

При комбинированной терапии Йонделис® + ПЛД у пациентов не европеоидной расы (в основном у азиатов) побочные эффекты 3 и 4 степени (96% против 87%) и серьезные побочные реакции (44% против 23% всех степеней) наблюдались чаще. Разница наблюдалась в проявлении нейтропении (93% против 66%), анемии (37% против 14%) и тромбоцитопении (41% против 19%). Тем не менее, случаи клинических осложнений, связанных с гематологической токсичностью, такие как, серьезные инфекции или кровотечения, или случаи, которые привели либо к летальному исходу, либо к прекращению лечения, для обеих субпопуляций были схожими.

#### Описание отдельных побочных реакций

*Наиболее часто встречающиеся побочные реакции*

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

#### Нейтропения

Нейтропения – наиболее часто встречающееся проявление гематологической токсичности. Нейтропения следует ожидаемой схеме с быстрым развитием и обратимостью, редко связана с жаром или инфекциями. Максимальное снижение уровня нейтрофилов возникает в среднем через 15 дней и восстанавливается в течение недели. Анализ, проводимый один раз в цикл у пациентов, проходящих режим монотерапии, выявил нейтропению 3 и 4 стадии примерно в 19% и 8% циклов, соответственно. У данной группы пациентов фебрильная нейтропения возникала у 2% пациентов в <1% циклов.

#### Тромбоцитопения

Случаи кровотечений, связанных с тромбоцитопенией, наблюдались у <1% пациентов, принимавших лечение в режиме монотерапии. В анализе,

проводимом у пациентов один раз в цикл, тромбоцитопения 3 и 4 степени отмечалась примерно в 3% и <1% циклов, соответственно.

#### Анемия

Анемия отмечалась у 93% и 94% пациентов, принимавших лечение в виде монотерапии и комбинированной терапии, соответственно. Пациенты с анемией в начале исследования составляли 46% и 35%, соответственно. В анализе, проводимом у пациентов один раз в цикл, анемия 3 и 4 степени отмечалась примерно в 3% и <1% циклов, соответственно.

#### *Нарушения гепатобилиарной системы*

##### Повышение уровня АСТ/АЛТ

Среднее время достижения максимального значения составляло 5 дней, как для АСТ, так и для АЛТ. Большинство значений снижалось до 1 степени или возвращалось к нормальным к 14-15-му дню. В анализе, проводимом один раз в цикл, у пациентов на режиме монотерапии, повышение уровня АСТ и АЛТ 3 степени отмечалась примерно в 12% и 20% случаев циклов, соответственно. Повышение уровня АСТ и АЛТ 4 степени наблюдалось в 1% и 2% циклов, соответственно. Большинство случаев увеличения трансаминазы снижалось до 1 уровня или до уровня, отмечавшегося к началу повторного лечения, в течение 15 дней, и менее чем в 2% циклов период восстановления составлял более 25 дней. Увеличение уровней АЛТ и АСТ не носил кумулятивный характер, и имело тенденцию к снижению степени тяжести проявлений с течением времени.

##### Гипербилирубинемия

Билирубин достигал максимального значения примерно через неделю после начала проявления и возвращался к нормальному значению приблизительно через две недели.

Функциональные пробы печени, определяющие серьезную токсичность (согласно прогностическому индикатору тяжелого лекарственного поражения печени Ну's law), и клинические проявления серьезных поражений печени были нечастыми с менее 1% случаев индивидуальных проявлений и симптомов, включая желтуху, увеличение печени или боли в области печени. Смертность при наличии повреждений печени наступила менее чем у 1% пациентов в обоих режимах терапии.

#### *Другие побочные реакции*

##### *Увеличение креатинфосфокиназы и рабдомиолиз*

Повышение уровня креатинфосфокиназы любой степени наблюдалось у 23-26% пациентов, в обоих режимах терапии. Увеличение креатинфосфокиназы, связанное с рабдомиолизом, наблюдалось менее чем у 1% пациентов.

##### *Алопеция*

Алопеция отмечалась приблизительно у 3% пациентов, получавших лечение в виде монотерапии, большинство из которых были 1-й степени тяжести.

##### *Печеночная недостаточность*

Отмечены редкие случаи печеночной недостаточности (в том числе случаи с летальным исходом) у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями, получавших лечение трабектедином, как в клинических испытаниях так и при постмаркетинговом применении. Некоторые потенциальные факторы риска, которые, возможно привели к наблюдавшемуся в этих случаях повышению токсичности трабектедина были: несоответствующий рекомендованному режим дозирования, потенциальное взаимодействие CYP3A4 из-за наличия множества конкурирующих субстратов CYP3A4 или ингибиторов CYP3A4, недостаточная профилактика дексаметазоном.

#### *Аллергические реакции*

Во время клинических испытаний, гиперчувствительность отмечалась у 2% пациентов, получавших трабектедин либо в монотерапии, либо в сочетании с ПЛД, большинство из которых были 1 или 2 степени тяжести. Во время постмаркетингового применения, отмечались реакции гиперчувствительности с очень редкими случаями летального исхода, в связи с применением трабектедина в монотерапии или в сочетании с ПЛД.

#### *Экстравазация и некроз тканей*

В пострегистрационных наблюдениях было отмечено несколько случаев экстравазации трабектедина с последующим некрозом тканей с необходимостью санации раневой полости.

#### *Септический шок*

В клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении были отмечены нечастые случаи септического шока, некоторые из которых закончились летальным исходом, у пациентов, получавших лечение как в монотерапии так и в комбинированной терапии.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- активная тяжелая или неконтролируемая инфекция
- беременность и период лактации
- детский и подростковый период до 18 лет
- совместное применение с вакциной против желтой лихорадки

### **Лекарственные взаимодействия**

Исследования лекарственных взаимодействий проводились только у взрослых.

Поскольку трабектедин метаболизируется в основном изоферментом CYP3A4, предполагается, что концентрация трабектедина в плазме, будет увеличиваться у пациентов, принимающих препараты, являющиеся сильными ингибиторами этого изофермента. Подобным образом, совместное применение трабектедина с сильными индукторами CYP3A4 может увеличить метаболический клиренс трабектедина. Два *in-vivo* исследования лекарственного взаимодействия 1 фазы подтвердили тенденцию в сторону повышения и снижения концентрации трабектедина

при совместном применении с кетоконазолом и рифампицином, соответственно.

При совместном применении трабектедина с кетоконазолом, экспозиция трабектедина в плазме увеличивалась со значениями  $C_{\max}$  около 21% и AUC 66%, при этом не было выявлено новых опасений относительно безопасности. Необходимо тщательно контролировать появление признаков токсичности у больных, получающих трабектедин в сочетании с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, пероральные кетоконазол, флуконазол, ритонавир, кларитромицин или апрепитант) и, по возможности, избегать совместного применения. В случае необходимости применения трабектедина в комбинации с ингибиторами CYP3A4, необходимо провести соответствующую коррекцию дозы при проявлениях токсичности.

Совместное применение трабектедина с рифампицином, приводило к снижению плазменных концентраций трабектедина со значением  $C_{\max}$  около 22% и AUC 31%. Поэтому, по возможности, следует избегать совместного применения трабектедина с сильными индукторами CYP3A4 (например, рифампицин, фенобарбитал, Зверобой продырявленный).

Необходимо исключить прием алкоголя во время лечения трабектедином вследствие гепатотоксичности данного лекарственного средства.

Трабектедин является субстратом Р-гликопротеина. Одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина, например, циклоспорина и верапамила, может изменять распределение и/или выведение трабектедина. Клиническая значимость этого взаимодействия не установлена и следует проявлять осторожность при одновременном назначении препарата Йонделис® и ингибиторов Р-гликопротеина.

## **Особые указания**

### *Печеночная недостаточность*

Перед началом лечения препаратом Йонделис® показатели функции печени пациентов должны отвечать определенным критериям. Поскольку при печеночной недостаточности системное воздействие трабектедина повышается в среднем в два раза, что может привести к повышению риска токсичности, необходимо осуществлять тщательное наблюдение и, при необходимости, провести коррекцию дозы у пациентов с клинически значимыми заболеваниями печени, такими как активный хронический гепатит. Пациентам с повышенными уровнями билирубина в сыворотке крови применение трабектедина противопоказано.

### *Почечная недостаточность*

Необходимо контролировать клиренс креатинина перед началом лечения и в процессе его проведения. Препарат Йонделис® не должен применяться у пациентов с клиренсом креатинина <30мл/мин при монотерапии и <60мл/мин при комбинированной терапии.

### *Нейропения и тромбоцитопения*

Сообщалось очень часто о случаях проявления нейтропении и тромбоцитопении 3 и 4 степени, связанных с применением препарата Йонделис®. Необходимо проводить полный анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и подсчетом количества тромбоцитов в начале лечения и еженедельно во время первых двух циклов, затем 1 раз между циклами. При наблюдении лихорадки, пациенту рекомендуется немедленно обратиться за медицинской помощью и начать активную поддерживающую терапию.

Йонделис® не должен применяться у пациентов с исходным количеством нейтрофилов менее 1500 клеток/мм<sup>3</sup> и количеством тромбоцитов менее 100000 клеток/мм<sup>3</sup>. При тяжелой нейтропении (<500 клеток/мм<sup>3</sup>) продолжительностью более 5 дней или сопровождающейся лихорадкой или инфекцией, рекомендуется снижение дозы.

#### *Тошнота и рвота*

Всем пациентам необходимо проводить профилактическую противорвотную терапию кортикостероидами, например, дексаметазоном.

#### *Рабдомиолиз и серьезное повышение креатинфосфокиназы (>5 x верхней границы нормы)*

Трабектедин не должен применяться у пациентов с уровнем креатинфосфокиназы, в 2.5 раза превышающим верхнюю границу нормы. Отмечались нечастые случаи проявления рабдомиолиза, как правило, связанные с миелотоксичностью, серьезными отклонениями функциональных проб печени и/или почечными или мультиорганными нарушениями. Поэтому, при наблюдении у пациента любых из этих проявлений токсичности или мышечной слабости или боли в мышцах, необходимо тщательно контролировать уровень креатинфосфокиназы. При появлении рабдомиолиза необходимо незамедлительно начать поддерживающие меры терапии, такие как парентеральная гидратация, алкализация мочи и диализ. Следует прекратить применение препарата Йонделис® до полного выздоровления пациента.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с трабектедином лекарственных средств, связанных с рабдомиолизом (например, статинов), по причине вероятного увеличения риска развития рабдомиолиза.

#### *Нарушения функциональных проб печени*

У большинства пациентов отмечались обратимые острое повышение уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Препарат Йонделис® не должен применяться у пациентов с повышенным уровнем билирубина. Для пациентов с повышенным уровнем АСТ, АЛТ или щелочной фосфатазы между циклами, может потребоваться коррекция дозы.

#### *Реакции в месте введения*

Настоятельно рекомендуется введение через центральную венозную линию. При введении трабектедина через периферическую венозную

систему у пациентов могут развиваться потенциально серьезные реакции в месте введения.

Экстравазация трабектедина может вызвать некроз тканей, требующий санации раневой полости. При экстравазации трабектедина специфический антидот отсутствует, лечение следует проводить в соответствии с применяемыми стандартными практиками.

#### *Аллергические реакции*

Во время постмаркетингового применения отмечались реакции гиперчувствительности с очень редкими случаями летальных исходов, в связи с применением трабектедина в монотерапии или в комбинированной терапии с ПЛД.

#### *Дисфункция сердца*

Рекомендуется наблюдать пациентов на наличие клинических признаков или симптомов нарушения функции сердца. Кроме того, рекомендуется следить за фракцией выброса левого желудочка в начале лечения и периодически во время лечения; особенно у пациентов, подверженных риску кардиомиопатии после предыдущего воздействия антрациклинами или у больных с симптомами снижения сердечной функции.

#### *Синдром повышенной проницаемости капилляров (СППК)*

Сообщалось о случаях проявления синдрома повышенной проницаемости капилляров (СППК) на фоне применения трабектедина. При развитии симптомов возможного СППК, таких как, необъяснимый отек с гипотонией или без нее, лечащий врач должен провести повторный анализ уровня сывороточного альбумина. Быстрое снижение уровня альбумина в сыворотке может свидетельствовать о наличии СППК. Если, после исключения других причин, диагноз СППК подтверждается, лечащий врач должен прекратить лечение трабектедином и начать лечение СППК в соответствии с утвержденными рекомендациями.

#### *Другое*

Следует избегать совместного применения препарата Йонделис® с потенциальными ингибиторами фермента СУР3А4. Если это невыполнимо, необходимо тщательно контролировать проявления симптомов токсичности и рассмотреть необходимость снижения дозы трабектедина.

При совместном применении с трабектедином лекарственных средств, связанных с гепатотоксичностью необходимо соблюдать осторожность, в связи с вероятностью повышения риска проявления гепатотоксичности.

Совместное применение трабектедина с фенитоином может привести к снижению абсорбции фенитоина, что может вызвать обострение судорог. Совместное применение трабектедина с фенитоином или живыми ослабленными вакцинами не рекомендуется, и противопоказано с вакциной против желтой лихорадки.

При лечении трабектедином необходимо исключить прием алкоголя.

Данное лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (39 мг) калия во флаконе, т.е., «практически не содержит калия».

Для получения более детальной информации о мерах предосторожности следует также изучить инструкцию по медицинскому применению пегилированного липосомального доксорубина.

Йонделис® – цитотоксичный противораковый лекарственный препарат, и также как другие потенциально токсичные лекарственные препараты, его следует использовать с особой осторожностью. Необходимо следовать руководствам по соответствующему обращению и утилизации цитотоксичных лекарственных средств. Персонал должен быть обучен правильной технике растворения и разбавления 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 слизистые оболочки необходимо немедленно промыть место контакта обильным количеством воды.

Не было обнаружено несовместимости между препаратом Йонделис®, стеклянным флаконом типа I, мешками и системами для внутривенных инфузий, изготовленными из поливинилхлорида и полиэтилена, полиизопреновыми резервуарами и титановой имплантируемой системой для сосудистого доступа.

Любое неиспользованное количество лекарственного препарата или отходы должны утилизироваться в соответствии с локальными требованиями по утилизации цитотоксических лекарственных препаратов.

#### *Дети*

Йонделис® не следует применять у детей и подростков младше 18 лет с детской саркомой из-за опасений относительно эффективности.

#### *Пожилые пациенты*

Коррекция дозы, исходя только из возраста, обычно не рекомендуется.

#### *Беременность и период лактации*

Клинических данных о влиянии на беременность недостаточно. Тем не менее, основываясь на известных данных о механизме действия, прием трабектедина во время беременности может стать причиной серьезных пороков развития. Трабектедин не должен применяться во время беременности. При наступлении беременности во время лечения, пациентка должна быть проинформирована о потенциальном риске для плода, и осуществлять тщательный контроль за состоянием ее здоровья. При приеме трабектедина на поздних сроках беременности необходимо тщательно контролировать потенциальные побочные эффекты у новорожденного.

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 3 месяцев после окончания лечения, и немедленно сообщить лечащему врачу при наступлении беременности.

Если во время лечения наступает беременность следует учесть необходимость консультации у генетика.

Мужчины фертильного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 5 месяцев после окончания лечения.

Трабектедин может оказывать генотоксический эффект.

До начала лечения необходимо обратиться за консультацией о необходимости консервирования яйцеклеток или спермы, т.к. лечение препаратом Йонделис® может привести к необратимому бесплодию. Генетическая консультация также рекомендуется для пациентов, желающих иметь детей после терапии.

Не известно, выделяется ли трабектедин с грудным молоком человека. Кормление грудью противопоказано во время приема трабектедина и в течение 3 месяцев после его окончания.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Некоторые побочные действия препарата (слабость/астения) могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении этих явлений следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с потенциально опасными механизмами.

### **Передозировка**

*Симптомы:* данные об эффектах при передозировке трабектедином очень ограничены. Основные предполагаемые проявления токсичности – желудочно-кишечная токсичность, угнетение костного мозга и гепатотоксичность.

*Лечение:* специфического антидота нет. В случае передозировки следует контролировать состояние больного и, при необходимости, проводить симптоматическую поддерживающую терапию.

### **Форма выпуска и упаковка**

Лиофилизат помещают во флаконы бесцветного прозрачного стекла типа I вместимостью 25 мл, укупоренные пробками из бромбутилового эластомера с покрытием из фтористого полимера и обкатанные алюминиевыми колпачками с пластиковыми крышками «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С.

После растворения химическая и физическая стабильность препарата сохраняется в течение 30 часов при температуре, не превышающей 25 °С. Раствор следует разбавить и использовать немедленно. В противном случае, срок и условия хранения раствора остаются на усмотрение



пользователя, но не должны превышать 24 часа при температуре от 2 °С до 8 °С (если только растворение не осуществлялось в контролируемых и проверенных асептических условиях).

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

Бакстер Онколоджи ГмбХ

Кантштрассе 2, 33790 Халле, Вестфален, Германия

**Упаковщик**

Янссен Фармацевтика НВ, Бирс, Бельгия

**Владелец Регистрационного удостоверения:**

ООО «Джонсон & Джонсон», Москва, Россия.

*Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:*

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон, 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

е-mail: [DrugSafetyKZ@its.jnj.com](mailto:DrugSafetyKZ@its.jnj.com)