

Инструкция
по медицинскому применению препарата
ЙОНДЕЛИС® (YONDELIS®)

Регистрационный номер: ЛСР-008960/08

Торговое название препарата: ЙОНДЕЛИС®

Международное непатентованное название: трабектедин (trabectedin)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав

Каждый флакон содержит:

активное вещество: трабектедин 1 мг

вспомогательные вещества: сахароза (сахароза), калия фосфат однозамещенный, фосфорная кислота 0,1 N, калия гидроксид 0,1 M (для коррекции pH)

Описание

Белый или почти белый лиофилизированный порошок.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство

Код АТХ: L01CX01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Трабектедин представляет собой тристетрагидроизохинолиновый алкалоид природного (морского) происхождения, впервые выделенный из Карибского оболочника *Ecteinascidia turbinata*. Препарат обладает сложным механизмом действия, направленным на транскрипцию. Он подавляет транскрипцию генов и взаимодействует с системой репарации нуклеотидов, связанной с транскрипцией.

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. Трабектедин оказывает антипролиферативное действие *in vitro* в ряде культур клеток опухолей человека и *in vivo* в экспериментальных опухолях, включая саркому, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников и меланому.

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

Фармакокинетика

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.

Метаболизм

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

Существенного глюкуронирования трабектедина не наблюдалось.

Выведение

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 категории больных

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 больных.

Дети и подростки (18 лет и моложе)

Фармакокинетика трабектедина изучалась у детей в возрасте от 1 года до 18 лет с резистентными солидными опухолями. Значения параметров не отличались от таковых у взрослых. 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.

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

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 «Способ применения и дозы»).

Нарушение функций почек

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

Нарушение функций печени

У больных с нарушением функций печени клиренс трабектедина может снижаться с соответствующим повышением концентрации препарата в плазме крови.

Расовая принадлежность

Популяционный фармакокинетический анализ ограниченного числа пациентов не выявил расовых различий в фармакокинетике трабектедина.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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. 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.

Период грудного вскармливания

Не известно, проникает ли трабектедин в грудное молоко.

Грудное вскармливание не рекомендуется во время приема препарата и в течение 3 месяцев после окончания лечения.

Показания к применению

Рак яичников, рецидивирующий после терапии на основе производных платины. Йонделис® применяется в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином (далее по тексту – комбинированная терапия).

Распространенные саркомы мягких тканей у больных, нечувствительных к антрациклам и ифосфамиду, либо с противопоказаниями к их применению. Эффективность показана в основном у больных липосаркомой и лейомиосаркомой.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- активная серьезная или неконтролируемая инфекция;
- беременность и период кормления грудью.

С осторожностью: при нарушениях функции печени и/или почек, при повышении уровня креатинфосфокиназы, при угнетении функции костного мозга.

Способ применения и дозы

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* Йонделис® назначается в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином (например, препаратом Келикс®) каждые 3 недели. Йонделис® вводится в дозе 1,1 мг/м² в виде 3-часовой внутривенной инфузии после введения пегилированного липосомального доксорубицина 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 Йонделис®, с целью профилактики тошноты и рвоты, а также возможным гепатопротекторным действием. При необходимости могут применяться дополнительные противорвотные средства. Препарат

рекомендуется вводить через центральный венозный катетер.

Йонделис® можно вводить только при следующих лабораторных показателях:

- абсолютном содержании нейтрофилов (АСН) ≥ 1500 /мкл
- содержании тромбоцитов $\geq 100\ 000$ /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 ≥ 30 мл/мин;

При комбинированной терапии:

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

Повторные инфузии препарата Йонделис® также можно проводить только при соблюдении вышеперечисленных критериев. В противном случае инфузию откладывают на срок до 3 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 согласно классификации Национального института рака США.

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

Коррекция дозы в ходе лечения

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

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

- нейтропения < 500 /мкл, сохраняющаяся более 5 дней или сопровождающаяся лихорадкой или инфекцией;
- тромбоцитопения $< 25\ 000$ /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 пегилированного липосомального

- доксорубицина также должна быть снижена до 25 мг/м²;
- любое нежелательное 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, а лечение дает благоприятный клинический эффект, то доза может быть далее снижена до 1 мг/м² при монотерапии препаратом Йонделис® или до 0,75 мг/м² при применении Йонделис® 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 категории больных

Дети

В клинических исследованиях дозы 1,5 мг/м² в виде 24 ч инфузии каждые 3 недели, с участием 42 детей с саркомой (остеосаркома, саркома 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.

Пожилые больные

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

Больные с нарушением функций печени

У больных с нарушением функций печени риск токсичности может быть повышен. Применение трабектедина у больных с нарушением функций печени в достаточной степени не изучалось. Четких рекомендаций о начальной дозе препарата для этой категории больных в настоящее время нет. При лечении таких больных следует проявлять особую осторожность. Возможна коррекция дозы с целью уменьшения риска гепатотоксичности. Йонделис® нельзя применять при повышенной концентрации билирубина.

Больные с нарушением функций почек

Исследований с участием больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин, при комбинированной терапии <60 мл/мин) не проводилось, поэтому Йонделис® нельзя применять у этих категорий больных. Слабое или умеренно выраженное нарушение функций почек, скорее всего, не влияет на фармакокинетику трабектедина.

Рекомендации по приготовлению раствора

Для проведения инфузии Йонделис® растворяют и разбавляют с использованием соответствующих методов асептики и соблюдением правил обращения с цитотоксичными препаратами. Во флакон с 1 мг трабектедина добавляют 20 мл стерильной воды для инъекций и встряхивают до полного растворения, получая раствор с концентрацией 0,05 мг/мл. Раствор должен быть прозрачным, бесцветным или коричневато-желтым, без видимых частиц.

Перед инфузией полученный раствор разбавляют.

Для разбавления раствора используют 0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы. Йонделис® нельзя смешивать или разбавлять другими препаратами.

Для инфузии через центральный венозный катетер нужное количество раствора, содержащего необходимую дозу препарата, отбирают из флакона шприцем и вносят в инфузионный мешок/флакон, содержащий не менее 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора

декстрозы.

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

После введения инфузионного раствора пегилированного липосомального доксорубина и перед введением препарата Йонделис® система для внутривенного введения должна быть тщательно промыта 5% водным раствором декстрозы. Пегилированный липосомальный доксорубин нельзя смешивать с 0,9% раствором натрия хлорида.

Перед введением парентеральные растворы визуально проверяют на предмет отсутствия частиц и изменение цвета. После растворения и разбавления раствор химически и физически стабилен в течение 30 часов при 25 °С. После растворения раствор должен быть разведен немедленно. Общее время от растворения до окончания введения пациенту не должно превышать 30 часов.

Йонделис® 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.

Побочное действие

Самыми распространенными нежелательными явлениями любой степени тяжести были нейтропения, тошнота, рвота, повышение активности АСТ (аспартатаминотрансфераза)/АЛТ (аланинаминотрансфераза), анемия, слабость, тромбоцитопения, анорексия, диарея.

Летальный исход в результате нежелательных явлений зафиксирован у 1,9% пациентов при монотерапии и у 0,9% пациентов при комбинированной терапии. Смерть обычно наступала в результате комбинации неблагоприятных явлений, включая панцитопению и фебрильную нейтропению (в некоторых случаях с развитием сепсиса), поражение печени, почечную или мультиорганную недостаточность и рабдомиолиз.

Ниже перечислены нежелательные явления, которые были расценены как вероятно или возможно связанные с применением препарата Йонделис® и которые наблюдались более чем в $\geq 1\%$ случаев. Частоту возникновения побочных явлений классифицировали как очень частую ($\geq 1/10$), частую (от $< 1/10$ до $\geq 1/100$) и нечастую (от $< 1/100$ до $\geq 1/1000$). В скобках указана частота возникновения побочных явлений (%).

Изменения лабораторных показателей: очень часто – увеличение активности сывороточной КФК (креатинфосфокиназы) (3-4 степени – 4%), увеличение концентрации креатинина, уменьшение концентрации альбумина в сыворотке крови; часто – уменьшение массы тела.

Повышение активности КФК любой степени наблюдалось у 23–26% пациентов. Повышение активности КФК в сочетании с рабдомиолизом имели менее 1% больных.

Со стороны системы кровотока и лимфатической системы: очень часто – нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения; часто – фебрильная нейтропения.

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 $< 1\%$ больных при лечении в режиме монотерапии. Анемия выявлена у 93% и 94% больных при монотерапии и комбинированной терапии, соответственно. Анемия 3 и 4 степени зарегистрирована в 3% и 1% циклов, соответственно.

Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): очень часто – рвота (3-4 степени – 6,5%), тошнота (3-4 степени – 6%), запор (3-4 степени – $< 1\%$); часто – диарея (3-4 степени – $< 1\%$), стоматит (3-4 степени – $< 1\%$), боль в животе, диспепсия, снижение аппетита.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень часто – гипербилирубинемия (3 степени – 1%), повышение активности АЛТ (3 степени – 38%, 4 степени – 3%), АСТ (3 степени – 44%, 4 степени – 7%), щелочной фосфатазы, гамма-глутаминтрансферазы.

Преходящее повышение активности АСТ и АЛТ 3 степени отмечалось, соответственно, в 12% и 20% циклов, а 4 степени – соответственно, в 1% и 2% циклов. Медиана срока достижения максимальной активности АСТ и АЛТ составила 5 дней. В большинстве случаев эта токсичность снижалась до 1 степени или исчезала к 14–15 дню, и только в <2% циклов для ее нормализации требовалось более 25 дней. С увеличением количества инфузий наблюдалась тенденция к уменьшению активности АСТ и АЛТ. Максимальная концентрация билирубина достигалась примерно через 7 дней после начала повышения его концентрации, и через неделю после этого концентрация билирубина нормализовалась. Частота желтухи, гепатомегалии и боли в области печени не превышала 1%. Смертность больных из-за поражения печени не превышала 1%.

Со стороны периферической и центральной нервной системы: очень часто – головная боль; часто – периферическая сенсорная нейропатия, извращение вкуса, головокружение, парестезия, бессонница.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – снижение артериального давления, “приливы” крови.

Со стороны органов дыхания: часто – одышка (3-4 степени – 2%), кашель.

Одышку 3-4 степени, расцененную как связанную с применением трабектедина, имели 2% больных.

Со стороны кожи и кожных придатков: часто – алопеция (наблюдалась примерно у 3% пациентов при монотерапии).

Со стороны костно-мышечной системы: часто – миалгия, артралгия, боль в пояснице.

Метаболические нарушения: очень часто – анорексия (3-4 степени – < 1%); часто – обезвоживание, снижение аппетита, гипокалиемия.

Прочие: очень часто – слабость (3-4 степени – 9%), повышенная утомляемость (3-4 степени – 1%); часто – присоединение вторичных инфекций, повышение температуры тела, периферические отеки, реакции в месте введения препарата.

Данные постмаркетингового наблюдения: зарегистрировано несколько случаев проникновения трабектедина в ткани с развитием некроза и необходимостью хирургического вмешательства.

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.

Рабдомиолиз

При комбинированной терапии препаратом Йонделис® и пегилированным липосомальным доксорубицином менее чем у 1% пациентов наблюдались клинически значимые случаи возникновения рабдомиолиза.

Аллергические реакции

Редкие случаи возникновения реакций гиперчувствительности, с очень редкой частотой смертельных исходов, были зарегистрированы в постмаркетинговом периоде наблюдения как при монотерапии препаратом Йонделис®, 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 препаратом Йонделис®.

Передозировка

Данные об эффектах передозировки трабектедина очень ограничены. Основной ожидаемой токсичностью является желудочно-кишечная токсичность, угнетение костного мозга и гепатотоксичность. В настоящее время специфичного антидота для трабектедина нет. В случае передозировки следует контролировать состояние больного и, при необходимости, проводить симптоматическую поддерживающую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

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

Клинические исследования фазы I подтвердили тенденцию к увеличению и уменьшению выведения трабектедина при совместном применении с кетоконазолом и 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, интраконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, индинавир, лопинавир, ритонавир, босепревир, нелфинавир, саквинавир, телапревир, нефазодон, кониваптан). Следует избегать таких комбинаций. Применение флюконазола, как местное, так и системное, должно производиться с осторожностью на фоне применения трабектедина. При необходимости применения таких комбинаций необходимо проводить корректировку доз при обнаружении признаков токсичности.

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

Доклинические исследования показали, что трабектедин является субстратом Р-гликопротеина (P-*gp*). Одновременное применение ингибиторов Р-*gp*, например, циклоспорина и верапамила, может изменять распределение и/или выведение трабектедина. Клиническая значимость этого взаимодействия, например, для развития токсичности в отношении ЦНС, не установлена и следует проявлять осторожность при одновременном применении трабектедина и ингибиторов Р-гликопротеина.

Трабектедин не активирует и не ингибирует основные ферменты системы цитохрома P450 *in vitro*. Исследования показали сопоставимые показатели плазменной фармакокинетики 30 мг/м² пегилированного липосомального доксорубина при применении 1,1 мг/м² трабектедина по сравнению с монотерапией пегилированным липосомальным доксорубином.

Следует избегать совместного применения препарата Йонделис® с сильными ингибиторами

изофермента СУР3А4. Если это не представляется возможным, то необходимо проводить тщательный мониторинг токсичности, а также должна быть рассмотрена возможность уменьшения дозы трабектедина. При одновременном применении трабектедина с фенитоином может снижаться абсорбция фенитоина, приводящая к обострению судорог. Не рекомендуется одновременное применение трабектедина с фенитоином или живыми ослабленными вакцинами. Совместное применение трабектедина и вакцины против желтой лихорадки противопоказано. При применении трабектедина следует избегать применения алкоголя в виду гепатотоксичности.

Особые указания

Йонделис® следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии.

Поскольку при печеночной недостаточности степень системного воздействия трабектедина, вероятно, усиливается, и риск гепатотоксичности может повышаться, то за больными 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.

Обратимое острое повышение активности АСТ и АЛТ наблюдалось у пациентов, получающих монотерапию и комбинированную терапию препаратом Йонделис®. Больным с повышенной активностью АСТ, АЛТ или щелочной фосфатазы между циклами введения препарата Йонделис® может потребоваться снижение дозы.

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

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. Йонделис® не следует назначать пациентам с нейтропенией менее 1500/мкл и тромбоцитопенией менее 100000/мкл. При выявлении тяжелой нейтропении (менее 500/мкл) в течение 5 дней, сопровождающейся лихорадкой или инфекцией рекомендуется уменьшение дозы.

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. Всем больным следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, например, дексаметазоном. При необходимости могут применяться дополнительные противорвотные средства.

Трабектедин нельзя применять у больных с активностью КФК, превышающей верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза.

Рабдомиолиз отмечался редко, серьезное повышение активности КФК имели 4% и 2% при монотерапии и комбинированной терапии соответственно, обычно при наличии миелотоксичности, тяжелого нарушения функции печени или почечной недостаточности. Поэтому при появлении любой из этих форм токсичности, а также мышечной слабости или болей в мышцах, следует контролировать состояние больного. В случае рабдомиолиза следует незамедлительно начать поддерживающую терапию, например, нагрузку жидкостью, защелачивание мочи и диализ в зависимости от показаний. Применение препарата Йонделис® прекращают до полного разрешения рабдомиолиза.

Следует проявлять осторожность при применении трабектедина одновременно с препаратами, способными вызвать рабдомиолиз, например, статинами.

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.

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

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

Применение трабектедина во время беременности может вызывать серьезные врожденные дефекты.

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

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

Йонделис® – это цитотоксический противоопухолевый препарат и, как и в случае с другими токсическими веществами, при обращении с ним нужно проявлять осторожность. Следует соблюдать правила обращения и утилизации для цитостатических препаратов.

При случайном попадании препарата на кожу, слизистые оболочки или в глаза следует немедленно промыть место контакта большим количеством воды.

Неиспользованный препарат и отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями к утилизации цитотоксических лекарственных средств.

Влияние на вождение автомобиля и работу с механизмами

Некоторые побочные действия 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 Йонделис®.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, содержащий 1 мг трабектедина, во флаконах из стекла, закупоренных пробкой из бромбутилового каучука и алюминиевой крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

После растворения химическая и физическая стабильность препарата сохраняется 30 часов при температуре, не превышающей 25 °С.

С микробиологической точки зрения, раствор следует разбавить и использовать немедленно. В противном случае, срок и условия хранения раствора остаются на усмотрение пользователя, но в

норме не должны превышать 24 часа при хранении при 2 °С – 8 °С (если только растворение не осуществлялось в контролируемых и проверенных асептических условиях).

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка:

Бакстер Онколоджи ГмбХ, Кантштрассе 2, 33790 Халле/Вестфален, Германия

Вторичная упаковка и выпускающий контроль:

Янссен Фармацевтика Н.В., Беерсе, Турнхоутсевег, 30, В-2340, Бельгия

Держатель регистрационного удостоверения:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58