

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Йонделис®

лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг

Бакстер Онколоджи ГмбХ, Германия

Янссен Фармацевтика НВ, Бельгия

Изменение № 1

02 07 19

Дата внесения Изменения «___» _____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Особые указания Йонделис® следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии. <i>Нарушение функции печени</i> 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. <i>Изменение функциональных показателей печени</i> 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	Особые указания Йонделис® следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии. <i>Нарушение функции печени</i> 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. <i>Изменение функциональных показателей печени</i> 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. <i>Нарушение функции почек</i> 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. <i>Миелосупрессия</i> Изменения гематологических лабораторных показателей 3-4 степени (нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения и анемия) часто отмечались в клинических исследованиях 2 и 3 фазы у пациентов с саркомой мягких тканей или раком яичников, получавших терапию препаратом Йонделис®. В комбинированной терапии очень часто отмечалась лейкопения 3 или 4 степени. Нижняя граница нормы числа нейтрофилов наблюдалась с медианой 15 дней и восстанавливалась в течение недели. До начала лечения, еженедельно в течение первых 2 циклов и затем 1 раз в течение каждого следующего цикла следует проводить полный анализ крови, включая тромбоциты и лейкоцитарную формулу. Йонделис® не следует назначать пациентам с нейтропенией менее 1500/мкл, тромбоцитопенией менее 100000/мкл или содержанием гемоглобина менее 9 г/дл. При выявлении тяжелой нейтропии (абсолютное число нейтрофилов менее 500/мкл) в течение более 5 дней или нейтропии, сопровождающейся лихорадкой или инфекцией, или тяжелой тромбоцитопенией (содержание тромбоцитов менее 25000/мкл) рекомендуется уменьшение дозы. Нейтропения – наиболее частое проявление гематологической токсичности.	снижение дозы. <i>Нарушение функции почек</i> 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. <i>Миелосупрессия</i> Изменения гематологических лабораторных показателей 3-4 степени (нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения и анемия) часто отмечались в клинических исследованиях 2 и 3 фазы у пациентов с саркомой мягких тканей или раком яичников, получавших терапию препаратом Йонделис®. В комбинированной терапии очень часто отмечалась лейкопения 3 или 4 степени. Нижняя граница нормы числа нейтрофилов наблюдалась с медианой 15 дней и восстанавливалась в течение недели. До начала лечения, еженедельно в течение первых 2 циклов и затем 1 раз в течение каждого следующего цикла следует проводить полный анализ крови, включая тромбоциты и лейкоцитарную формулу. Йонделис® не следует назначать пациентам с нейтропенией менее 1500/мкл, тромбоцитопенией менее 100000/мкл или содержанием гемоглобина менее 9 г/дл. При выявлении тяжелой нейтропии (абсолютное число нейтрофилов менее 500/мкл) в течение более 5 дней или нейтропии, сопровождающейся лихорадкой или инфекцией, или тяжелой тромбоцитопенией (содержание тромбоцитов менее 25000/мкл) рекомендуется уменьшение дозы. Нейтропения – наиболее частое проявление гематологической токсичности.
---	---

Нейтропения 3 и 4 степени наблюдалась соответственно в 19% и 8% циклов. Нейтропения была обратимой и редко сопровождалась лихорадкой или инфекцией. Тромбоцитопения 3 и 4 степени отмечалась в 3% и <1% циклов, соответственно. Связанное с тромбоцитопенией кровотечение было у <1% 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.

Тошнота и рвота

Тошнота и рвота 3-4 степени часто отмечались у пациентов, получавших терапию препаратом Йонделис®. Всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, например, дексаметазоном. При необходимости могут применяться дополнительные противорвотные средства.

Рабдомиолиз и тяжелое повышение активности КФК (превышение верхней границы нормы более, чем в 5 раз)

В клинических исследованиях 2 и 3 фазы у 4 % пациентов с саркомой мягких тканей отмечалось увеличение активности КФК (3-4 степени), сопровождавшееся почечной недостаточностью, рабдомиолизом и другими видами токсичности, связанными с мышечной тканью, например, миозит, мышечная слабость или боль в мышцах. У некоторых пациентов наблюдался летальный исход, обусловленный рабдомиолизом или почечной недостаточностью.

Рабдомиолиз отмечался нечасто, тяжелое повышение активности КФК отмечалось у 2% пациентов, получавших терапию препаратом Йонделис® в комбинации с

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.

Тошнота и рвота

Тошнота и рвота 3-4 степени часто отмечались у пациентов, получавших терапию препаратом Йонделис®. Всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, например, дексаметазоном. При необходимости могут применяться дополнительные противорвотные средства.

Рабдомиолиз и тяжелое повышение активности КФК (превышение верхней границы нормы более, чем в 5 раз)

В клинических исследованиях 2 и 3 фазы у 4 % пациентов с саркомой мягких тканей отмечалось увеличение активности КФК (3-4 степени), сопровождавшееся почечной недостаточностью, рабдомиолизом и другими видами токсичности, связанными с мышечной тканью, например, миозит, мышечная слабость или боль в мышцах. У некоторых пациентов наблюдался летальный исход, обусловленный рабдомиолизом или почечной недостаточностью.

Рабдомиолиз отмечался нечасто, тяжелое повышение активности КФК отмечалось у 2% пациентов, получавших терапию препаратом Йонделис® в комбинации с

пегилированным липосомальным доксорубицином, и обычно сопровождалось миелотоксичностью, тяжелыми нарушениями лабораторных показателей функции печени или почечной недостаточностью. Таким образом, необходимо вести тщательное наблюдение за активностью КФК и строго соблюдать все рекомендации по ведению терапии во время фазы лечения и перед повторным началом лечения. Трабектедин нельзя применять у больных с активностью КФК, превышающей верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза. В случае рабдомиолиза следует незамедлительно начать поддерживающую терапию (нагрузка жидкостью, защелачивание мочи и диализ в зависимости от показаний). Применение препарата прекращают до полного разрешения рабдомиолиза. Следует проявлять осторожность при применении трабектедина одновременно с препаратами, способными вызвать рабдомиолиз, например, статинами, в связи с возможным увеличением риска возникновения рабдомиолиза. <i>Реакции в месте введения препарата</i> Настоятельно рекомендуется проводить инфузию через центральный венозный катетер. При введении трабектедина в периферические вены могут развиваться потенциально тяжелые реакции в месте инъекции. Отмечалось несколько случаев проникновения трабектедина в ткани с развитием некроза и необходимостью хирургического вмешательства. Специфического антидота при проникновении трабектедина в ткани не существует, и терапия таких случаев должна проводиться в соответствии с локальными стандартами терапии.	пегилированным липосомальным доксорубицином, и обычно сопровождалось миелотоксичностью, тяжелыми нарушениями лабораторных показателей функции печени или почечной недостаточностью. Таким образом, необходимо вести тщательное наблюдение за активностью КФК и строго соблюдать все рекомендации по ведению терапии во время фазы лечения и перед повторным началом лечения. Трабектедин нельзя применять у больных с активностью КФК, превышающей верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза. В случае рабдомиолиза следует незамедлительно начать поддерживающую терапию (нагрузка жидкостью, защелачивание мочи и диализ в зависимости от показаний). Применение препарата прекращают до полного разрешения рабдомиолиза. Следует проявлять осторожность при применении трабектедина одновременно с препаратами, способными вызвать рабдомиолиз, например, статинами, в связи с возможным увеличением риска возникновения рабдомиолиза. <i>Реакции в месте введения препарата</i> Настоятельно рекомендуется проводить инфузию через центральный венозный катетер. При введении трабектедина в периферические вены могут развиваться потенциально тяжелые реакции в месте инъекции. Отмечалось несколько случаев проникновения трабектедина в ткани с развитием некроза и необходимостью хирургического вмешательства. Специфического антидота при проникновении трабектедина в ткани не существует, и терапия таких случаев должна проводиться в соответствии с локальными стандартами терапии.
---	---

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами	Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
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.	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.
<i>Синдром повышенной проницаемости капилляров</i>	<i>Синдром повышенной проницаемости капилляров</i>
При применении препарата Йонделис® отмечались случаи синдрома повышенной проницаемости капилляров (СППК). При возникновении таких симптомов СППК, как отеки неизвестной этиологии с наличием или отсутствием артериальной гипотензии, следует измерить концентрацию альбумина. Быстрое снижение концентрации альбумина может являться показателем СППК. При подтверждении диагноза СППК и исключения других возможных причин вышеописанных симптомов, следует приостановить терапию препаратом Йонделис® и незамедлительно начать соответствующую терапию СППК.	При применении препарата Йонделис® отмечались случаи синдрома повышенной проницаемости капилляров (СППК). При возникновении таких симптомов СППК, как отеки неизвестной этиологии с наличием или отсутствием артериальной гипотензии, следует измерить концентрацию альбумина. Быстрое снижение концентрации альбумина может являться показателем СППК. При подтверждении диагноза СППК и исключения других возможных причин вышеописанных симптомов, следует приостановить терапию препаратом Йонделис® и незамедлительно начать соответствующую терапию СППК.
<i>Нарушения сердечной деятельности</i>	<i>Нарушения сердечной деятельности</i>
В третьей фазе клинических испытаний у 20 (5,2%) из 378 пациентов с липосаркомой или лейомиосаркомой, получавших до этого антрациклины, были отмечены случаи нарушения сердечной деятельности (включая сердечную недостаточность, острую сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, кардиомиопатию, уменьшение сердечного выброса, диастолическую дисфункцию, дисфункцию левого или правого желудочка), у 15 (4%) из которых развилась 3 или 4 степень нарушения сердечной деятельности.	В третьей фазе клинических испытаний у 20 (5,2%) из 378 пациентов с липосаркомой или лейомиосаркомой, получавших до этого антрациклины, были отмечены случаи нарушения сердечной деятельности (включая сердечную недостаточность, острую сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, кардиомиопатию, уменьшение сердечного выброса, диастолическую дисфункцию, дисфункцию левого или правого желудочка), у 15 (4%) из которых развилась 3 или 4 степень нарушения сердечной деятельности.

Следует наблюдать за работой сердца пациентов. Рекомендованы начальная и периодическая оценка выброса левого желудочка (ФВЛЖ) (эхоэлектрокардиограмма или радиоизотопная вентрикулография), особенно для пациентов с риском кардиомиопатии после воздействия антрациклинов или пациентов с признаками сердечной недостаточности.

Применение у мужчин и женщин репродуктивного возраста

Применение трабектедина во время беременности может вызывать серьезные врожденные дефекты.

Мужчины и женщины репродуктивного возраста должны пользоваться эффективными методами контрацепции в период 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 проконсультировать больного о целесообразности консервации спермы из-за возможности развития бесплодия при применении препарата Йонделис®.

Аллергические реакции

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

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

Мультивариантный анализ выявленных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с применением препарата Йонделис®

При монотерапии сарком L-типа данные мультивариантного анализа исследования фазы 3 продемонстрировали, что предыдущая кумулятивная доза антрациклина $> 300 \text{ мг/м}^2$ и исходная фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) меньше нижнего предела нормы были факторами риска развития связанных с лечением побочных эффектов со стороны сердца. Мультивариантный анализ объединенных данных 11 исследований, с использованием монотерапии для различных солидных опухолей, продемонстрировал, что возраст > 65 лет и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе также были связаны с увеличением риска развития связанных с лечением побочных эффектов со стороны сердца. Данные оценки мультивариантного анализа двух исследований рака яичников, в которых использовалась комбинированная терапия (трабектедин + пегилированный липосомальный доксорубин гидрохлорид), показали повышенный риск развития связанных с лечением побочных эффектов со стороны сердца для пациентов, применявших сердечные препараты в анамнезе.

У пациентов с ФВЛЖ меньше нижнего предела нормы, предшествующей кумулятивной дозой антрациклина $> 300 \text{ мг/м}^2$ или сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе может наблюдаться повышение риска нарушений сердечной деятельности. Следует проводить исследование сердечной деятельности, включая определение ФВЛЖ с помощью электрокардиограммы или

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.	радионуклидной ангиографии, перед началом терапии препаратом Йонделис® и с интервалами 2-3 месяца во время терапии препаратом Йонделис® до ее окончания. Следует наблюдать за пациентами на предмет развития побочных эффектов со стороны сердца или дисфункции миокарда, особенно за пациентами с повышенным риском кардиомиопатии после воздействия антрациклинов, с признаками сердечной недостаточности, сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или пожилого возраста (≥ 65 лет). <i>Применение у мужчин и женщин репродуктивного возраста</i> 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 проконсультировать больного о целесообразности консервации спермы из-за возможности развития бесплодия при применении препарата Йонделис®. <i>Аллергические реакции</i> В постмаркетинговом периоде наблюдения были выявлены редкие случаи реакций гиперчувствительности (очень редко – со смертельным исходом) как при монотерапии, так и при комбинированной терапии. 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.
--	---

Специалист по регистрации
ООО «Джонсон & Джонсон»



Лазарева А.С.