

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 № 2

290120

Дата внесения Изменения « ____ » _____ 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие В фазе 2 и 3 клинических испытаний у пациентов с саркомой мягких тканей, получавших монотерапию препаратом Йонделис® в рекомендованной дозе, побочные эффекты 3 и 4 степени были отмечены для 57% пациентов, где 14% были оценены как серьезные. Наиболее распространенными реакциями ($\geq 20\%$) разной степени выраженности были анемия, повышение АСТ (аспартатаминотрансфераза)/АЛТ (аланинаминотрансфераза), лейкопения, нейтропения, тошнота, чувство усталости, повышение концентрации сывороточной щелочной фосфатазы, сывороточного альбумина, тромбоцитопения, рвота, повышение концентрации сывороточного креатинина, запор, снижение аппетита, повышение концентрации сывороточной	Побочное действие В фазе 2 и 3 клинических испытаний у пациентов с саркомой мягких тканей, получавших монотерапию препаратом Йонделис® в рекомендованной дозе, побочные эффекты 3 и 4 степени были отмечены для 57% пациентов, где 14% были оценены как серьезные. Наиболее распространенными реакциями ($\geq 20\%$) разной степени выраженности были анемия, повышение АСТ (аспартатаминотрансфераза)/АЛТ (аланинаминотрансфераза), лейкопения, нейтропения, тошнота, чувство усталости, повышение концентрации сывороточной щелочной фосфатазы, сывороточного альбумина, тромбоцитопения, рвота, повышение концентрации сывороточного креатинина, запор, снижение аппетита, повышение концентрации сывороточной

Старая редакция					Новая редакция				
КФК, диарея, одышка, головная боль, лихорадка и ладонно-подошвенный синдром. Побочные явления со смертельным исходом были отмечены у 2,3% пациентов при использовании препарата в монотерапии и у 0,9% пациентов при использовании в комбинированной терапии и были результатом сочетания нескольких нежелательных действий: миелосупрессии, фебрильной нейтропении (в т.ч. с сепсисом), дисфункции печени, почечной или полиорганной недостаточности и рабдомиолиза. 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 часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и частота неизвестна – нельзя определить частоту по имеющимся данным.					КФК, диарея, одышка, головная боль, лихорадка и ладонно-подошвенный синдром. Побочные явления со смертельным исходом были отмечены у 2,3% пациентов при использовании препарата в монотерапии и у 0,6% пациентов при использовании в комбинированной терапии. Причинами смертельного исхода являлись панцитопения, нейтропенический сепсис, сепсис, острая почечная недостаточность, миелосупрессия, фебрильная нейтропения (в т.ч. с сепсисом), дисфункция печени, почечная или полиорганная 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 часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и частота неизвестна – нельзя определить частоту по имеющимся данным.				
Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии	Нейтропеническая инфекция	Сепсис	Септический шок		Инфекции и инвазии	Нейтропеническая инфекция	Сепсис	Септический шок	
Нарушения со стороны системы кроветворения	Нейтропения Тромбоцитопения	Фебрильная нейтропения			Нарушения со стороны системы кроветворения	Нейтропения Тромбоцитопения	Фебрильная нейтропения		

Старая редакция					Новая редакция				
лимфатической системы	Анемия Лейкопения	я			лимфатической системы	Анемия Лейкопения	я		
Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность			Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Снижение аппетита	Дегидратация Гипокалиемия			Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Снижение аппетита	Дегидратация Гипокалиемия		
Психические нарушения	Бессонница				Психические нарушения	Бессонница			
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение Дистония Периферическая сенсорная нейропатия Синкоп*			Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение Дистония Периферическая сенсорная нейропатия Синкоп*		
Нарушения со стороны сердца		Ощущение сердцебиения* Дисфункция левого желудочка			Нарушения со стороны сердца		Ощущение сердцебиения* Дисфункция левого желудочка		
Нарушения со стороны сосудов		Гипотензия Приливы	Синдром	лизи	Нарушения со стороны сосудов		Гипотензия Приливы	Синдром	лизи

Старая редакция					Новая редакция				
			са капи лляр ов					капи лляр ов	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ Кашель	Легочная эмболия*	Отек легких		Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ Кашель	Легочная эмболия*	Отек легких	
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе Тошнота Рвота Запор Диарея Стоматит	Диспепсия			Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе Тошнота Рвота Запор Диарея Стоматит	Диспепсия		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности АЛТ Повышение активности АСТ Повышение активности щелочной фосфатазы Повышение концентрации билирубина	Повышение активности гамма-глутаминтрансферазы		Печеночная недостаточность	Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности АЛТ Повышение активности АСТ Повышение активности щелочной фосфатазы Повышение концентрации билирубина	Повышение активности гамма-глутаминтрансферазы		Печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных	Ладонно-подошвенный	Сыпь Алопеция Гипер			Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Ладонно-подошвенный синдром*	Сыпь Алопеция Гиперпигментации		

Старая редакция					Новая редакция				
тканей	синдром*	пигментация кожи*					я кожи *		
Нарушения со стороны костно-мышечной системы	Артралгия Боль в спине Повышение активности креатинфосфокиназы	Миалгия	Рабдомиолиз		Нарушения со стороны костно-мышечной системы	Артралгия Боль в спине Повышение активности креатинфосфокиназы	Миалгия	Рабдомиолиз	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Слабость Лихорадка Отек Воспаление слизистой*	Реакции в месте инъекции	Кровоизлияние Некроз мягких тканей		Общие нарушения и реакции в месте введения	Слабость Лихорадка Отек Воспаление слизистой*	Реакции в месте инъекции	Кровоизлияние Некроз мягких тканей	
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации креатинина Снижение концентрации альбумина	Снижение массы тела			Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации креатинина Снижение концентрации альбумина	Снижение массы тела		

* Побочные реакции только для рака яичников.

В группе комбинированной терапии не-белые пациенты (в основном, азиаты) имели большую частоту побочных реакций степени 3 и 4 по сравнению с белыми пациентами

* Побочные реакции только для рака яичников.

В группе комбинированной терапии не-белые пациенты (в основном, азиаты) имели большую частоту побочных реакций степени 3 и 4 по сравнению с белыми пациентами

Старая редакция	Новая редакция
(96% и 87%, соответственно) и серьезных побочных реакций (44% и 23 % для всех степеней, соответственно). Различия в основном были обнаружены для нейтропении (93% и 66%, соответственно), анемии (37% и 14%, соответственно) и тромбоцитопении (41% и 19%, соответственно). Однако, частота развития клинических осложнений, связанных с гематологической токсичностью, таких как тяжелые инфекции или кровотечения, или тех, которые приводили к смерти или отмене терапии, были схожи в обеих популяциях.	(96% и 87%, соответственно) и серьезных побочных реакций (44% и 23 % для всех степеней, соответственно). Различия в основном были обнаружены для нейтропении (93% и 66%, соответственно), анемии (37% и 14%, соответственно) и тромбоцитопении (41% и 19%, соответственно). Однако, частота развития клинических осложнений, связанных с гематологической токсичностью, таких как тяжелые инфекции или кровотечения, или тех, которые приводили к смерти или отмене терапии, были схожи в обеих популяциях.
<u>Печеночная недостаточность</u>	<u>Печеночная недостаточность</u>
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 рекомендуем, возможное взаимодействие с конкурентными субстратами изофермента CYP3A4 или ингибиторами изофермента CYP3A4, или отсутствие профилактики дексаметазоном.	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 рекомендуем, возможное взаимодействие с конкурентными субстратами изофермента CYP3A4 или ингибиторами изофермента CYP3A4, или отсутствие профилактики дексаметазоном.
<u>Нарушение функции печени</u>	<u>Нарушение функции печени</u>
В исследовании ET743-SAR-3007, у 33 % пациентов в группе, принимавшей препарат Йонделис®, наблюдалось нарушение функции печени 3 степени тяжести и у 2%	В исследовании ET743-SAR-3007, у 33 % пациентов в группе, принимавшей препарат Йонделис®, наблюдалось нарушение функции печени 3 степени тяжести и у 2%

Старая редакция	Новая редакция
наблюдалось нарушение функции печени 4 степени тяжести, которое в основном выражалось в лабораторных нарушениях биохимических показателей функции печени. Обширное лекарственно-опосредованное нарушение функции печени (превышение верхней границы нормы уровня АСТ/АЛТ более чем в 3 раза, превышение верхней границы нормы уровня общего билирубина в 2 или более раза, превышение верхней границы нормы уровня щелочной фосфатазы менее чем в 2 раза до и в том числе в день первого обнаружения превышения верхней границы нормы уровня общего билирубина в 2 и более раза) было редким; ни у одного из трех пациентов в группе препарата Йонделис® нарушение функции печени не прогрессировало до печеночной недостаточности. В указанном исследовании не было смертельных исходов по причине печеночной недостаточности. 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	наблюдалось нарушение функции печени 4 степени тяжести, которое в основном выражалось в лабораторных нарушениях биохимических показателей функции печени. Обширное лекарственно-опосредованное нарушение функции печени (превышение верхней границы нормы уровня АСТ/АЛТ более чем в 3 раза, превышение верхней границы нормы уровня общего билирубина в 2 или более раза, превышение верхней границы нормы уровня щелочной фосфатазы менее чем в 2 раза до и в том числе в день первого обнаружения превышения верхней границы нормы уровня общего билирубина в 2 и более раза) было редким; ни у одного из трех пациентов в группе препарата Йонделис® нарушение функции печени не прогрессировало до печеночной недостаточности. В указанном исследовании не было смертельных исходов по причине печеночной недостаточности. 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

Старая редакция	Новая редакция
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%.	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%.
<u>Рабдомиолиз</u>	<u>Рабдомиолиз</u>
При комбинированной терапии препаратом Йонделис® и пегилированным липосомальным доксорубицином менее чем у 1% пациентов наблюдались клинически значимые случаи возникновения рабдомиолиза. Рабдомиолиз вызвал смерть двух пациентов.	При комбинированной терапии препаратом Йонделис® и пегилированным липосомальным доксорубицином менее чем у 1% пациентов наблюдались клинически значимые случаи возникновения рабдомиолиза. Рабдомиолиз вызвал смерть двух пациентов.
Повышение активности КФК любой степени наблюдалось у 23–26% пациентов.	Повышение активности КФК любой степени наблюдалось у 23–26% пациентов.
Повышение активности КФК в сочетании с рабдомиолизом имели менее 1% больных.	Повышение активности КФК в сочетании с рабдомиолизом имели менее 1% больных.
<u>Аллергические реакции</u>	<u>Аллергические реакции</u>
При проведении клинических исследований реакции гиперчувствительности были зарегистрированы у 2% пациентов как при монотерапии трабектедином, так и при комбинированной терапии. Большинство этих случаев были 1 и 2 степени тяжести. 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.	При проведении клинических исследований реакции гиперчувствительности были зарегистрированы у 2% пациентов как при монотерапии трабектедином, так и при комбинированной терапии. Большинство этих случаев были 1 и 2 степени тяжести. 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.

Старая редакция	Новая редакция
<u>Проникновение трабектедина в ткани в месте введения и некроз тканей</u> Редкие случаи проникновения трабектедина в ткани в месте введения с последующим некрозом тканей, требующим хирургического вмешательства, были зарегистрированы в постмаркетинговом периоде наблюдения. <u>Септический шок</u> 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®. <u>Одышка</u> Одышку 3-4 степени, расцененную как связанную с применением трабектедина, имели 2% больных.	<u>Проникновение трабектедина в ткани в месте введения и некроз тканей</u> Редкие случаи проникновения трабектедина в ткани в месте введения с последующим некрозом тканей, требующим хирургического вмешательства, были зарегистрированы в постмаркетинговом периоде наблюдения. <u>Септический шок</u> 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®. <u>Одышка</u> Одышку 3-4 степени, расцененную как связанную с применением трабектедина, имели 2% больных.
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	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	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 нейтропении (абсолютное число нейтрофилов менее 500/мкл) в течение более 5 дней или нейтропении, 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. <i>Тошнота и рвота</i>	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 нейтропении (абсолютное число нейтрофилов менее 500/мкл) в течение более 5 дней или нейтропении, 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. <i>Тошнота и рвота</i>
---	---

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. <i>Рабдомиолиз и тяжелое повышение активности КФК (превышение верхней границы нормы более, чем в 5 раз)</i> 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	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. <i>Рабдомиолиз и тяжелое повышение активности КФК (превышение верхней границы нормы более, чем в 5 раз)</i> 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. <i>Взаимодействие с другими лекарственными препаратами</i>	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. <i>Взаимодействие с другими лекарственными препаратами</i>
---	---

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> 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> 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	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> 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> 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. <u>Мультивариантный анализ выявленных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с применением препарата Йонделис®</u> При монотерапии сарком L-типа данные мультивариантного анализа исследования фазы 3 продемонстрировали, что предыдущая кумулятивная доза антрацилина > 300 мг/м² 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 доксорубицина гидрохлорид), показали повышенный риск развития связанных с лечением побочных эффектов со стороны сердца для пациентов, применявших сердечные препараты в анамнезе.	выброса, диастолическую дисфункцию, дисфункцию левого или правого желудочка), у 15 (4%) из которых развилась 3 или 4 степень нарушения сердечной деятельности. <u>Мультивариантный анализ выявленных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с применением препарата Йонделис®</u> При монотерапии сарком L-типа данные мультивариантного анализа исследования фазы 3 продемонстрировали, что предыдущая кумулятивная доза антрацилина > 300 мг/м² 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 доксорубицина 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 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	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 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). У пациентов с побочными эффектами со стороны сердца 3 или 4 степени, свидетельствующими о кардиомиопатии, или у пациентов с ФВЛЖ меньше нижнего предела нормы (оценивается как абсолютное уменьшение ФВЛЖ на $\geq 15 \%$ или как меньше нижнего предела нормы с абсолютным уменьшением $\geq 5 \%$) следует прекратить прием препарата Йонделис®. <i>Применение у мужчин и женщин репродуктивного возраста</i>
---	---

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.	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
---	---

Старая редакция	Новая редакция
	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.