ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Йонделис®

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: сукроза (сахароза), калия фосфат однозамещенный, фосфорная кислота 0,1 N, калия гидроксид 0,1 М (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, который включает ингибирование транскрипции генов и взаимодействие 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. *In vitro* и *in vivo* трабектедин оказывает антипролиферативное действие на целый ряд культур опухолевых клеток, среди них саркома, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников и меланома.
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/м^2 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 что трабектедин является субстратом многочисленных эффлюксных переносчиков, включая P-gp, MRP2 и потенциально MRP3 и MRP4, но не BCRP. Доклинические модели свидельствуют 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 изоферментом CYP3A, однако нельзя исключить и вклада 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 неизмененном 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 $м^2$), 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 (≥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 ^{14}C-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

Введение препарата Йонделис® в виде единичной инфузии длительностью 3 ч пациентам с дисфункцией печени (показатели общего билирубина в 1,5 - 3 раз выше нормы, АЛТ и АСТ – в 8 раз) показало, что нарушение работы печени ведет к усилению воздействия трабектедина.

Расовая принадлежность

Популяционный фармакокинетический анализ ограниченного числа пациентов не выявил расовых различий в фармакокинетике трабектедина. Клиническое исследование I фазы у ограниченного числа пациентов показало, что концентрация трабектедина в плазме крови у пациентов японского

происхождения при применении в дозе 1,2 мг/м^2 была схожа с таковой у пациентов западного происхождения при применении в дозе 1,5 мг/м^2.

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 антрациклинам 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/м^2 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/м^2 в виде 3-часовой внутривенной инфузии после введения пегилированного липосомального доксорубицина в дозе 30 мг/м^2 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 ≥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 ≤1,5 мг/дл (≤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 проводят только при соблюдении вышеперечисленных критериев. В противном случае инфузию откладывают на срок до 3 недель для достижения соответствия лабораторных показателей крови вышеперечисленным критериям, при этом препарат вводят в той же дозе при отсутствии 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/м^2 в монотерапии и до 0,9 мг/м^2 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/м^2;
- 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/м^2 при монотерапии препаратом Йонделис® или до 0,75 мг/м^2 при применении Йонделис® в комбинированной терапии. Если дозу нужно снизить еще, то следует рассмотреть возможность отмены лечения. Колониестимулирующие факторы могут быть введены для коррекции гематологической токсичности в последующих циклах.

Особые категории больных

Дети

В клинических исследованиях дозы 1,5 мг/м^2 в виде 24 ч инфузии каждые 3 недели, с участием 42 детей с саркомой (саркома (помимо рабдомиосаркомы) мягких тканей, саркома Юинга и рабдомиосаркома), профиль безопасности совпадал с пролученным 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

Воздействие трабектедина возрастает для пациентов с печеночной недостаточностью. Пациенты с повышенным исходным уровнем сывороточного билирубина не должны принимать Йонделис®. Функциональное состояние печени должно отслеживаться в ходе лечения препаратом Йонделис®, при необходимости должна проводиться корректировка дозы.

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 доксорубицина и перед введением препарата Йонделис® система для внутривенного введения должна быть тщательно промыта 5% водным раствором декстрозы. Пегилированный липосомальный доксорубицин нельзя смешивать с 0,9% раствором натрия хлорида.
Для инфузионного введения длительностью более 4 ч, система внутривенного введения должна быть оснащена полиэфирсульфоновым фильтром с диаметром пор 0.2 мкм для снижения риска воздействия внешних патогенов, которые могут попасть в раствор в ходе приготовления.
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
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 (≥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 КФК, диарея, одышка, головная боль и лихорадка. Побочные явления со смертельным исходом были отмечены у 2.3% пациентов 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 ≥1% случаев. Частоту возникновения побочных явлений классифицировали как очень частую (≥1/10), частую (от <1/10 до ≥1/100) и нечастую (от <1/100 до ≥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 кроветворения 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 нормализировалась. 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; частота неизвестна – синдром повышенной проницаемости капилляров.

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 рекомендуемым, 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 традектедина 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 1 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 на66%. 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, конивaптан). 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 P-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 Р450 *in vitro.* Исследования показали сопоставимые показатели плазменной фармакокинетики 30 мг/м^2 пегилированного липосомального доксорубицина при применении 1,1 мг/м^2 трабектедина по сравнению с монотерапией пегилированным липосомальным доксорубицином.
Следует избегать совместного применения препарата Йонделис® с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4. 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.
Нарушение функции печени
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.
Изменение функциональных показателей печени
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.
Нарушение функции почек
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.
Миелосупрессия
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.
Тошнота и рвота
Всем больным следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, например, дексаметазоном. При необходимости могут применяться дополнительные противорвотные средства.
Рабдомиолиз и повышенная активность КФК
Трабектедин нельзя применять у больных с активностью КФК, превышающем 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.

Реакции в месте введения препарата

Настоятельно рекомендуется проводить инфузию через центральный венозный катетер. При введении трабектедина в периферические вены могут развиться 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.

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.

Синдром повышенной проницаемости капилляров

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 незамедлитель-но начать соответствующую терапию СППК.

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) (эхо электрокардиограмма 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 смертельных 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.

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, укупоренных 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 ºС.
Хранить в недоступном для детей месте.

После растворения химическая и физическая стабильность препарата сохраняется 30 часов при температуре, не превышающей 25 ºС.
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 ºС – 8 ºС (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, B-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

Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 31 марта 2017 г.