

## Йонделис



### Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#) [Апрель](#)  
[Госреестр](#) [Википедия](#)  
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)<sup>англ</sup>

### Форма выпуска:

**Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** в виде порошка белого или почти белого цвета.

	<b>1 фл.</b>
трабектедин	1 мг

*Вспомогательные вещества:* сахароза (сукроза), калия фосфат однозамещенный, фосфорная кислота 0.1N, калия гидроксид 0.1M (для коррекции pH).

Флаконы стеклянные (1) - пачки картонные.

### Фармакологические свойства:

#### Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат. 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* и *in vivo* в ряде культур клеток опухолей человека и в экспериментальных опухолях, включая саркому, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников и меланому.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* на ксенотрансплантанных моделях показан аддитивный или синергический эффект трабектедина при совместном применении с доксорубицином.

#### Фармакокинетика

Системная экспозиция трабектедина после в/в инфузии с постоянной скоростью пропорциональна введенной дозе вплоть до дозы 1.8 мг/м<sup>2</sup> включительно. Фармакокинетика трабектедина соответствует многокамерной модели распределения.

#### Распределение

Трабектедин имеет большой  $V_d$  - > 5000 л, что согласуется с экстенсивным распределением в периферических тканях.

Трабектедин в значительной степени связывается с белками плазмы крови; при концентрациях в плазме крови 10 и 100 нг/мл свободная фракция составляет соответственно 2.23% и 2.72%.

При введении 1 раз в 3 недели кумуляции препарата в плазме крови не выявлено.

#### *Метаболизм*

Трабектедин активно метаболизируется. При клинически значимых концентрациях происходит окисление, происходящее в основном изоферментом CYP3A4, однако нельзя исключить и участия других ферментов системы цитохрома в метаболизм трабектедина. Существенного глюкуронирования трабектедина не наблюдалось.

#### *Выведение*

$T_{1/2}$  составляет 175 ч.

После введения меченого радиоактивностью трабектедина среднее количество радиоактивности в кале (24 дня) и в 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 составляет примерно 35 л/ч, 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%.

#### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

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<sup>2</sup>), возраста (19-83 года) и пола больных. Влияние расы и этнического происхождения на этот показатель не изучалось.

Функция почек, определяемая по КК, в диапазоне имевшемся у участников клинических исследований ( $\geq 30.3$  мл/мин), существенно не влияла на фармакокинетику трабектедина. Для пациентов с КК менее 30.3 мл/мин данных нет. Низкое обнаружение радиоактивности в моче после однократного введения <sup>14</sup>C-трабектедина (< 9% у всех больных) позволяет предположить, что нарушение функций почек слабо влияет на выведение трабектедина и его метаболитов.

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

## **Показания к применению:**

— рак яичников, рецидивирующий после терапии на основе производных платины (Йонделис применяется в составе комбинированной терапии с пегилированным липосомальным доксорубицином);

— 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.

## **Относится к болезням:**

- [Липома](#)
- [Рак](#)
- [Рак яичников](#)

## **Противопоказания:**

- активная серьезная или неконтролируемая инфекция;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при нарушениях функции печени и/или почек, при повышении уровня КФК, при угнетении функции костного мозга.

## **Способ применения и дозы:**

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

Для терапии рецидивирующего рака яичников Йонделис назначают в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином (например, с препаратом Келикс) каждые 3 недели. Йонделис вводят в дозе 1.1 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-часовой в/в инфузии после введения пегилированного липосомального доксорубицина в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> в виде 60-минутной в/в инфузии.

Всем пациентам следует проводить премедикацию ГКС, например, дексаметазоном 20 мг в/в за 30 мин до каждой инфузии препарата Йонделис с целью профилактики рвоты, а также возможным гепатопротекторным действием. При необходимости можно применять дополнительные противорвотные средства. Препарат рекомендуется вводить через центральный венозный катетер.

Йонделис можно вводить только при следующих лабораторных показателях:

- абсолютном содержании нейтрофилов (АСН)  $\geq 1500$ /мкл;
- содержании тромбоцитов  $\geq 100\ 000$ /мкл;
- уровне гемоглобина  $\geq 9$  г/дл;
- концентрации билирубина, не превышающей ВГН;
- активности ЩФ (не связанной с поражением костной системы), не превышающей более чем в 2.5 раза ВГН (при повышении активности ЩФ, возможно, связанной с поражением костной системы, необходимо определить активность печеночных изоферментов 5-нуклеотидазы или ГГТ);
- активности АЛТ и АСТ, не превышающих более чем в 2.5 раза ВГН;
- содержании альбумина  $\geq 25$  г/л;
- КК  $\geq 30$  мл/мин.

При комбинированной терапии:

- при концентрации сывороточного креатинина  $\leq 1.5$  мг/дл ( $\leq 132.6$  мкмоль/л) или КК  $\geq 60$  мл/мин;
- активности КФК не превышающей более чем в 2.5 раза ВГН.

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 ЩФ, 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<sup>2</sup> при *монотерапии* и до 0.9 мг/м<sup>2</sup> в составе *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 ВГН;
- повышение активности ЩФ (не связанной с поражением костной системы) более чем в 2.5 раза выше ВГН;
- повышение активности аминотрансфераз (АСТ или АЛТ) более чем в 2.5 раза выше ВГН, не нормализовавшееся к 21 дню цикла;

при комбинированной терапии:

- повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз выше ВГН, не нормализовавшееся к 21 дню цикла. Доза пегилированного липосомального доксорубицина также должна быть снижена до 25 мг/м<sup>2</sup>;
- 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<sup>2</sup> при монотерапии препаратом Йонделис или до 0.75 мг/м<sup>2</sup> при применении - препарата Йонделис в составе комбинированной терапии. Если требуется дополнительное снижение дозы, то следует рассмотреть возможность отмены лечения. Колонистимулирующие факторы можно вводить для коррекции гематологической токсичности в последующих циклах.

У **пациентов пожилого возраста** с разными типами опухолей не обнаружено значимых отличий показателей безопасности или эффективности. Популяционный анализ фармакокинетики свидетельствует об отсутствии влияния возраста больных на клиренс и V<sub>d</sub> трабектедина. Поэтому коррекция дозы в зависимости от возраста, обычно не рекомендуется.

У **пациентов с нарушением функции печени** риск токсичности может быть повышен. Применение трабектедина у пациентов 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 пациентов следует проявлять особую осторожность. Возможна коррекция дозы с целью уменьшения риска гепатотоксичности. Йонделис нельзя применять при повышенной концентрации билирубина.

Исследований с участием **пациентов с почечной недостаточностью (КК < 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 в/в 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 ч при 25°C. После растворения раствор следует развести немедленно. Общее время от растворения до окончания введения пациенту не должно превышать 30 ч.

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

### Побочное действие:

*Наиболее часто (эффекты любой степени тяжести):* нейтропения, тошнота, рвота, повышение активности АСТ и АЛТ, анемия, слабость, тромбоцитопения, анорексия, диарея.

*Летальный исход в результате нежелательных явлений:* 1.9% пациентов при монотерапии, 0.9% - при комбинированной терапии. Смерть обычно наступала в результате комбинации побочных эффектов, включая панцитопению и фебрильную нейтропению (в некоторых случаях с развитием сепсиса), поражение печени, почечную или мультиорганную недостаточность и рабдомиолиз.

Ниже перечислены побочные реакции, которые были расценены как вероятно или возможно связанные с применением препарата Йонделис и которые наблюдались в ≥1% случаев. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥ 1/10), часто (от <1/10 до ≥ 1/100), нечасто (от <1/100 до ≥ 1/1000). В скобках указана частота возникновения побочных реакций (%).

*Со стороны лабораторных показателей:* очень часто - увеличение активности сывороточной КФК (3-4 степени - 4%), увеличение концентрации креатинина, уменьшение концентрации альбумина в сыворотке крови; часто - уменьшение массы тела; 23-26% - повышение уровня КФК любой степени; менее 1% - повышение уровня КФК в сочетании с рабдомиолизом.

*Со стороны системы кроветворения:* 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 наблюдалась в 3% и <1% циклов соответственно. Связанное с тромбоцитопенией кровотечение имели < 1% больных при лечении в режиме монотерапии. Анемия - 93% и 94% больных при монотерапии и комбинированной терапии соответственно. Анемия 3 и 4 степени наблюдалась в 3% и 1% циклов соответственно.

*Со стороны пищеварительной системы:* 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, боль в верхнем отделе ЖКТ.

*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%), ЩФ, ГГТ.

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. Содержание билирубина увеличивалось до максимального уровня примерно через 7 дней после начала повышения его содержания, и через неделю после этого уровень билирубина нормализовался. Частота желтухи, гепатомегалии и боли в области печени не превышала 1%. Смертность больных из-за поражения печени не превышала 1%.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - головная боль; часто периферическая сенсорная невропатия, извращение вкуса, головокружение, парестезия, бессонница.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - снижение АД, приливы крови.

*Со стороны дыхательной системы:* часто - одышка (3-4 степени - 2%), кашель. Одышка 3-4 степени, расцененная как связанная с применением трабектедина, отмечена у 2% пациентов.

*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.

*Со стороны обмена веществ:* 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 клиническими состояниями 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 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 у пациентов как при моно-, так и при комбинированной терапии препаратом Йонделис.

## Передозировка:

Данные об эффектах передозировки трабектедина очень ограничены.

*Симптомы:* основной ожидаемой токсичностью являются желудочно-кишечная токсичность, угнетение костного мозга и гепатотоксичность.

*Лечение:* в настоящее время специфического антидота для трабектедина нет. В случае передозировки следует контролировать состояние пациента и при необходимости проводить симптоматическую и поддерживающую терапию.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Применение трабектедина при беременности может вызывать серьезные врожденные дефекты.

**Мужчины и женщины репродуктивного возраста**, должны пользоваться эффективными средствами 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.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Поскольку трабектедин метаболизируется в основном изоферментом CYP3A4, одновременное применение потенциальных ингибиторов этого изофермента, например, кетоконазола, флуконазола, ритонавира, кларитромицина или апрепитанта, может повышать концентрацию трабектедина в крови. При необходимости применения таких комбинаций следует тщательно контролировать развитие токсичности.

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что концентрация трабектедина увеличивается на 19% при одновременном применении с дексаметазоном. Применение индукторов изофермента CYP3A4, например, рифампицина, фенобарбитала, препаратов зверобоя продырявленного, может еще больше увеличивать клиренс трабектедина.

Доклинические исследования показали, что трабектедин является субстратом P-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. Следует проявлять осторожность при одновременном применении трабектедина и ингибиторов P-гликопротеина.

Трабектедин не активирует и не ингибирует основные ферменты системы цитохрома P450 *in vitro*.

Исследования показали сопоставимые показатели плазменной фармакокинетики пегилированного липосомального доксорубина в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> при применении трабектедина в дозе 1.1 мг/м<sup>2</sup> по сравнению с монотерапией пегилированным липосомальным доксорубином.

Следует избегать совместного применения препарата Йонделис с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4. Если это не представляется возможным, то необходимо проводить тщательный мониторинг токсичности, а также следует рассмотреть возможность уменьшения дозы трабектедина.

При одновременном применении трабектедина с фенитоином возможно уменьшение абсорбции фенитоина, что приводит к обострению судорог. Не рекомендуется одновременное применение трабектедина с фенитоином.

Не рекомендуется одновременное применение трабектедина с живыми ослабленными вакцинами. Совместное применение трабектедина и вакцины против желтой лихорадки противопоказано.

В период лечения трабектедином пациенты должны избегать употребления алкоголя из-за гепатотоксичности.

## Особые указания и меры предосторожности:

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. Пациентам с повышенной активностью АСТ, АЛТ или ЩФ между циклами введения препарата Йонделис может потребоваться снижение дозы.

Перед началом и в ходе лечения следует контролировать КК. Трабектедин нельзя применять у больных с КК < 30 мл/мин в монотерапии или у больных с КК < 60 мл/мин в составе 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, тромбоцитопенией менее 100 000/мкл. При выявлении тяжелой нейтропении (менее 500/мкл) в течение 5 дней, сопровождающейся лихорадкой или инфекцией рекомендуется уменьшение дозы.

При 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 пациентам следует проводить премедикацию ГКС, например, дексаметазоном. При необходимости можно применять дополнительные противорвотные средства.

Трабектедин нельзя применять у пациентов с активностью КФК, превышающей ВГН 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 возможно развитие потенциально тяжелых реакций 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, т.к. при этом повышается риск гепатотоксичности.

В период лечения трабектедином пациенты должны избегать употребления алкоголя.

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

#### *Использование в педиатрии*

Безопасность и эффективность трабектедина у детей в настоящее время не установлена. Поэтому Йонделис не следует применять у детей, пока не будут получены дополнительные данные.

#### *Меры предосторожности при обращении с препаратом*

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 способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами**

Некоторые побочные эффекты 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 пациентам следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами во время приема препарата Йонделис.

**При нарушениях функции почек**

Исследований с участием **пациентов с почечной недостаточностью** ( $КК < 30$  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.

**При нарушениях функции печени**

У **пациентов с нарушением функции печени** риск токсичности может быть повышен. Применение трабектедина у пациентов 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 пациентов следует проявлять особую осторожность. Возможна коррекция дозы с целью уменьшения риска гепатотоксичности. Йонделис® нельзя применять при повышенной концентрации билирубина.

**Применение в пожилом возрасте**

У **пациентов пожилого возраста** с разными типами опухолей не обнаружено значимых отличий показателей безопасности или эффективности. Популяционный анализ фармакокинетики свидетельствует об отсутствии влияния возраста больных на клиренс и  $V_d$  трабектедина. Поэтому коррекция дозы в зависимости от возраста, обычно не рекомендуется.

**Применение в детском возрасте**

Безопасность и эффективность трабектедина у детей в настоящее время не установлена. Поэтому Йонделис не следует применять у детей, пока не будут получены дополнительные данные.

**Условия хранения:**

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°C.

После растворения химическая и физическая стабильность препарата сохраняется в течение 30 ч при температуре, не превышающей 25°C.

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 ч при температуре от 2° до 8°C (если только растворение не осуществлялось в контролируемых и проверенных асептических условиях).

**Срок годности:**

3 года.

**Условия отпуска в аптеке:**

По рецепту.

**Источник:** <http://drugs.thead.ru/Yondelis>