



台灣東洋藥廠

## “友待”凍晶注射劑1毫克

**Yondelis® powder for concentrate for solution for infusion 1mg**

御藥藥輸字 027370 號

**1 適應症與用法**

YONDELIS®適用於治療患有無法切除或轉移性脂肪肉瘤 (liposarcoma) 或平滑肌肉瘤 (leiomyosarcoma)，且曾接受一種含 anthracycline 療程的病人。【請參閱臨床試驗 (14)】

**2 藥物劑量與給藥方式**

**2.1 建議劑量**

建議劑量為透過中央靜脈管將 1.5mg/m<sup>2</sup> 以 24 小時的時間靜脈輸注完畢，每 21 天 (3 週) 一次，直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。亞洲人的建議劑量可使用 1.2mg/m<sup>2</sup>，因為亞洲人的曝藥量 (曲線下面積) 較高於西方人。當病人基期時的血清膽紅素高於正常值時，則不得使用 YONDELIS®。開始給予 YONDELIS® 治療的條件：

- 絕對嗜中性白血球計數≥1500/μL
- 血小板計數≥100,000/μL
- Bilirubin 小於/等於正常值上限 (即 1 倍 ULN)
- Alkaline phosphatase 小於/等於 2.5 倍 ULN
- Albumin 大於/等於 25g/l
- Alanine aminotransferase (ALT) 及 Aspartate aminotransferase (AST) 小於/等於 2.5 倍 ULN
- Creatine clearance ≥ 30 mL/min-Creatine phosphokinase (CPK) ≤ 2.5 × ULN
- 血色素 ≥9g/dL

再度給予治療之前，須符合上述條件。

肝功能不全，YONDELIS® 不得用於中度肝功能不全 (膽紅素濃度超過 3 倍正常值上限，AST 與 ALT 不限) 病人【*特殊族群的使用 (8)與臨床藥理學 (12.3)*】。

**2.2 用藥前預防性投予藥物**

於每劑 YONDELIS® 前 30 分鐘靜脈輸注 dexamehasone 20 mg。

**2.3 不良反應之劑量調整**

若有以下情況，應永久停用 YONDELIS®：

- 持續發生不良反應而需要延給超過 3 週。
- 肝功能正常病人已將劑量降至 YONDELIS® 1.0 mg/m<sup>2</sup> 後，仍發生需要降低劑量之不良反應。
- 重度肝功能異常：基期時肝功能正常病人在前一週出現膽紅素增加為 2 倍正常值上限及 AST 或 ALT 增加為 3 倍正常值上限，且鹼性磷酸酶低於 2 倍正常值上限。
- 原先就存在中度肝功能異常的病人發生肝功能惡化。
- 毛細血管滲漏症候群。
- 橫紋肌溶解症。
- 發生伴隨心肌病變之第三或四級不良反應或左心室射出分率 (LVEF) 降低，低於正常值下限之病人。

有關針對不良反應的建議劑量調整方式，請參閱表 1。若降低劑量，不應在後續治療週期增加 YONDELIS® 劑量。

表 1：建議劑量調整方式

實驗室結果或不良反應	延後下個 YONDELIS® 劑量最長 3 週	基於之前週期的不良反應，將下個 YONDELIS® 劑量降低一個劑量層級
血小板	低於 100,000 platelet/μL	低於 25,000 platelet/μL
絕對嗜中性白血球計數	低於 1,500 neutrophil/μL	低於 1000 neutrophil/μL 伴隨發燒 / 感染
		低於 500 neutrophil/μL 且持續超過 5 天
總膽紅素	超過正常值上限	超過正常值上限
天冬胺轉胺酶 (AST) 或丙胺轉胺酶 (ALT)	超過 2.5 倍正常值上限	超過 5 倍正常值上限
鹼性磷酸酶 (ALP)	超過 2.5 倍正常值上限	超過 2.5 倍正常值上限
肌酸磷酸肌酶	超過 2.5 倍正常值上限	超過 5 倍正常值上限
其他非血液學不良反應	第 3 或 4 級	第 3 或 4 級

病人

有關 YONDELIS® 的建議起始劑量與劑量降低方式，請參閱表 2：

表 2：建議起始劑量與劑量降低方式

起始劑量與劑量降低方式	關於開始 YONDELIS® 治療前	
起始劑量	1.5 mg/m <sup>2</sup>	1.2 mg/m <sup>2</sup>
劑量降低		
第一次降低劑量	1.2 mg/m <sup>2</sup>	1.0 mg/m <sup>2</sup>
第二次降低劑量	1.0 mg/m <sup>2</sup>	0.8 mg/m <sup>2</sup>

\* 包括膽紅素大於 1 到 1.5 倍正常值上限且 AST 或 ALT 為任意值的病人。

**24 給藥的準備**

- YONDELIS® 是一種細胞毒性藥物，請遵從相關特殊處理與丟棄程序。<sup>1</sup>
- 使用無菌技術，將 20 mL 的美國藥典無菌注射用水注入小瓶中。搖晃小瓶，直到完全溶解。調製後的溶液為透明，無色至淺黃褐色，含有 trabectedin 0.05 mg/mL。
- 在進一步稀釋前，應檢查是否有顆粒物質與變色情況。若觀察到顆粒或變色，應將小瓶丟棄。
- 在調製後，立即抽出計算後的 trabectedin 容量，再度以 500 mL 的美國藥典 0.9% 氯化鈉溶液或美國藥典 9% 葡萄糖注射液稀釋。
- YONDELIS® 不得與其他藥物混合。
- 應在調製凍晶粉末後 30 小時內丟棄任何剩餘溶液。
- YONDELIS® 稀釋溶液與第 1 型無色玻璃小瓶、聚氣乙烯 (PVC) 聚氣乙烷 (PE) 袋及管路、PE 與聚丙烯 (PP) 混合袋、聚苯醯胺 (PEB) 管路濾心、墊、鉗或塑膠接頭、砂膠與聚氣膠橡膠導管、以及具有 PVC、PE 或 PE/PP 接觸表面的幫浦相容。

**25 給藥**

- 透過中央靜脈管將調製後的稀釋溶液以 24 小時的時間靜脈輸注完畢，並使用附有 0.2 micron 聚苯醯胺 (PEB) 管路濾心的輸注器，來降低暴露於經由設備滲漏過程而進入之隨發性病原的風險。
- 應在開始治療後 30 小時內完成輸注。應丟棄任何調製藥品或輸注溶液後使用的部分。

**3 劑型與強度**

輸注用：1mg 凍晶，裝於供調製用之單一劑量小瓶。

**4 禁忌症**

YONDELIS® 不得使用於已知對 trabectedin 重度過敏 (包括全身過敏性反應) 的病人。

**5 警語及注意事項**

**5.1 嗜中性白血球減少性敗血症**
YONDELIS® 會引起嗜中性白血球減少性敗血症，包括致命病例。在試驗 ET743-SAR-3007 中，依據實驗室數值，接受 YONDELIS® 治療之病人發生等級 3 或 4 嗜中性白血球減少症的發生率為 43% (378 位當中的 161 位)；第一次發生等級 3 或 4 嗜中性白血球減少症的時間中位數為 16 天 (範圍：8 天至 97 個月)；嗜中性白血球減少症完全緩解發生時間中位數為 13 天 (範圍：3 天至 23 個月)。有 18 位 (5%) YONDELIS® 治療病人發生發熱性嗜中性白血球減少症 (發燒 ≥ 38.5°C 伴隨等級 3 或 4 嗜中性白血球減少症)。十位病人 (2.6%) 發生嗜中性白血球減少性敗血症，其中五位發生發熱性嗜中性白血球減少症，且有 4 位 (1.1%) 病人死亡。

應在給予每劑 YONDELIS® 前評估嗜中性白血球計數，並在治療週期定期進行評估。應依據不良反應之嚴重性暫停給予或降低 YONDELIS® 的劑量。【請參閱藥物劑量與給藥方式 (2.3)】。
**5.2 橫紋肌溶解症**

YONDELIS® 會引起橫紋肌溶解症與肌肉骨骼毒性。在試驗 ET743-SAR-3007 中，378 位接受 YONDELIS® 治療的病人中有 3 位 (0.8%) 發生橫紋肌溶解症導致死亡。在 378 位接受 YONDELIS® 治療的病人中，有 122 位 (32%) 發生肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高，包括 24 位 (6%) 病人發生等級 3 或 4 CPK 升高，相較之下，在 172 位接受 dacarbazine 治療的病人中，有 15 位 (9%) 發生任何 CPK 升高，包括 1 位 (0.6%) 病人發生等級 3 CPK 升高。在發生等級 3 或 4 CPK 升高的 24 位接受 YONDELIS® 治療的病人中，有 11 位 (2.9%) 病人發生腎衰竭；在這 11 位病人中，有 4 位 (1.1%) 發生橫紋肌溶解伴隨腎衰竭併發症。第一次發生等級 3 或 4 CPK 升高的時間中位數為 2 個月 (範圍：1 至 11.5 個月)。完全緩解發生時間的中位數為 14 天 (範圍：5 天至 1 個月)。

應在每次 YONDELIS® 給藥前評估 CPK 濃度。應依據不良反應之嚴重性暫停給予，降低劑量或永久停用 YONDELIS®。【請參閱藥物劑量與給藥方式 (2.3)】。

**5.3 肝毒性**

YONDELIS® 會引起肝毒性，包括肝臟衰竭。試驗 ET743-SAR-3007 未納入血清膽紅素濃度超過正常值上限，或 AST 或 ALT 濃度 > 2.5 倍正常值上限的病人。在試驗 ET743-SAR-3007 中，接受 YONDELIS® 的病人其等級 3 – 4 肝功能檢測結果升高 (LFT；定義為 ALT、AST、總膽紅素或鹼性磷酸酶升高) 發生率為 33% (378 位當中的 134 位)。等級 3 – 4 ALT 或 AST 升高發生時間的中位數為 29 天 (範圍：3 天至 11.5 個月)。在發生等級 3 – 4 LFT 升高的 134 位病人中，114 位 (86%) 發生完全緩解，且完全緩解發生時間中位數為 13 天 (範圍：4 天至 4.4 個月)。

在試驗 ET743-SAR-3007 中，接受 YONDELIS® 的病人其藥物引發肝臟損傷 (定義為合併發生 ALT 或 AST 升高至超過三倍正常值上限，或鹼性磷酸酶低於二倍正常值上限，以及總膽紅素為至少二倍於正常值上限) 發生率為 1.3% (378 位當中的 5 位)。有 18% (378 當中的 67 位) 接受 YONDELIS® 的病人發生 ALT 或 AST 升高至超過八倍正常值上限。

應在每次 YONDELIS® 給藥前評估 LFT，及依據既有肝功能不全的嚴重程度，在臨床有需要時評估 LFT。應依據 LFT 異常的嚴重程度與持續時間，以中斷治療、降低劑量或永久停用的方式，來處理 LFT 之升高。【請參閱藥物劑量與給藥方式 (2.3) 與特殊族群之使用 (8.6)】。

**5.4 心肌梗塞**

YONDELIS® 會引起心肌梗塞，包括心臟衰竭、鬱血性心臟衰竭、射出分率降低、舒張性心臟功能不全或右心室功能不全。在試驗 ET743-SAR-3007 中，左心室射出分率顯著降低被定義為絕對下降超過 15% 或絕對下降超過 5% 且低於正常值下限。未納入曾有紐約心臟協會等級 II 至 III 心臟衰竭病史或基期時左心室射出分率 (LVEF) 異常的病人。在試驗 ET743-SAR-3007 中，有 23 位 (6%) 接受 YONDELIS® 的病人與 4 位 (2.3%) 接受 dacarbazine 的病人發生心肌梗塞。15 位 (6%) 接受 YONDELIS® 的病人與 2 位 (1.2%) 接受 dacarbazine 的病人發生等級 3 或 4 心肌梗塞；1 位 (0.3%) 接受 YONDELIS® 的病人發生造成死亡的心肌症，接受 dacarbazine 的病人則無人發生。接受 YONDELIS® 的病人其等級 3 或 4 心肌梗塞發生時間中位數為 5.3 個月 (範圍：26 天至 15.3 個月)。

左心室射出分率低於正常值下限、先前累積 anthracycline 劑量大於等於 300 mg/m<sup>2</sup>、年齡大於等於 65 歲、或有心血管疾病病史的病人，可能有較高的機率發生心功能不全。在開始 YONDELIS® 治療前，應以心臟超音波 (ECHO) 或多門式造影 (MUGA) 掃描來評估 LVEF，隨後每 2 至 3 個月評估一次，直到評估停止 YONDELIS®。應根據不良反應的嚴重性，視情況停止 YONDELIS® 的治療。【請參閱藥物劑量與給藥方式 (2.3)】。

**5.5 毛細血管滲漏症候群**

曾有使用 YONDELIS® 後造成毛細血管滲漏症候群 (CLS) 的報告，包含嚴重 CLS 的死亡案例，其特徵為低血壓、水腫以及低蛋白血症。監視 CLS 的徵兆及症狀，停用 YONDELIS® 並立即對 CLS 的病人開始標準處置，這些病人可能會需要重症照護。【請參閱不良反應 (2.2)】。

**5.6 造成組織壞死之滲出**

YONDELIS® 滲出會造成組織壞死而需要進行清創。組織壞死的證據可能會在發生滲出後超過 1 週才出現。YONDELIS® 滲出並無法解毒劑。應透過中央靜脈管路進行 YONDELIS® 給藥。【請參閱藥物劑量與給藥方式 (2.5)】。

**5.7 胚胎胎兒毒性**

依據作用機轉，YONDELIS® 使用於懷孕女性時，會對於胎兒造成傷害。應指示具有生育能力的女性，在 YONDELIS® 治療期間與最後一個劑量後至少 2 個月內，使用有效的避孕方式。應指示其女性伴侶具有生育能力的男性，在 YONDELIS® 治療期間與最後一個劑量後至少 5 個月內，使用有效的避孕方式。【請參閱特殊族群之使用 (8.1、8.3)】。

### 6 不良反應

有關下列不良反應的詳細說明，請參閱簡章的其他章節：

- 過敏性反應【請參閱禁忌症 (4)】
- 嗜中性白血球減少性敗血症【請參閱警語及注意事項 (5.1)】
- 橫紋肌溶解症【請參閱警語及注意事項 (5.2)】
- 肝毒性【請參閱警語及注意事項 (5.3)】
- 心肌梗塞【請參閱警語及注意事項 (5.4)】
- 毛細血管滲漏症候群【請參閱警語及注意事項 (5.5)】
- 造成組織壞死之滲出【請參閱警語及注意事項 (5.6)】

**6.1 臨床試驗經驗**

由於臨床試驗是在極為不同的條件下進行，因此無法將某種藥物於臨床試驗中觀察到的不良反應直接與另一種藥物的臨床試驗發生率相比，且可能無法反應實際上所觀察到的發生率。以下資料為 75 位較組織內瘤病人接受 YONDELIS® 治療的資料，包括接受 YONDELIS® 達 6 個月以上的 197 位 (26%) 病人，接受 YONDELIS® 達 1 年以上的 57 位 (8%) 病人。曾在六項開放性單組試驗中評估 YONDELIS® 的安全性，其中有 377 位病人接受 YONDELIS®；也曾進行一項開放性、隨機分配、活性藥物對照臨床試驗，其中有 378 位病人接受 YONDELIS® (試驗 ET743-SAR-3007)。所有病人均接受 YONDELIS® 的建議劑量療程，即每 3 週一次以 24 小時的間隔將 1.5 mg/m<sup>2</sup> 靜脈輸注完畢 (30wk、24-h)。年齡中位數為 54 歲 (範圍：18 至 81 歲)，63% 為女性，且所有病人都患有轉移性軟組織肉瘤。

表 3 及 4 分別提供了試驗 ET743-SAR-3007 (一項開放性、隨機分配 (2：1)、活性藥物對照試驗) 所觀察到的選定不良反應與實驗室異常，試驗中納入曾接受治療的 550 位平滑肌肉瘤或脂肪肉瘤病人 (去分化、黏液和圓細胞型或多形性)，接受每 3 週一次以 24 小時的時間將 YONDELIS® 1.5 mg/m<sup>2</sup> 靜脈輸注完畢 (n= 378)，或每 3 週一次以 20 至 120 分鐘的時間將 dacarbazine 1000 mg/m<sup>2</sup> 靜脈輸注完畢 (n=172)【請參閱臨床試驗 (14)】。接受 YONDELIS® 治療的所有病人，均需要在開始輸注 YONDELIS® 前 30 分鐘靜脈輸注 dexamehasone 20 mg。

在試驗 ET743-SAR-3007 中，病人曾接受一項含 anthracycline 與含 ifosfamide 療程，或者曾接受一項含 anthracycline 療程與另一項細胞毒性化療療程。此試驗排除了已知患有中樞神經系統轉移、血清膽紅素升高或患有顯著慢性肝臟疾病 (例如肝硬化或活動性肝炎) 以及 6 個月內曾發生心肌梗塞者。曾發生紐約心臟學會等級 II 至 IV 心臟衰竭、或基期時左心室射出分率異常的病人。試驗 ET743-SAR-3007 的病人年齡中位數為 57 歲 (範圍：17 至 81 歲)，69% 為女性，7% 為白種人、12% 為黑人或非裔美洲人、4% 為亞洲人及 < 1% 為美洲印第安人或阿拉斯加原住民。Trabectedin 的暴露期間中位數為 13 週 (範圍：1 至 127 週)，有 30% 的病人接受 YONDELIS® 超過 6 個月，7% 的病人接受 YONDELIS® 超過 1 年。

在試驗 ET743-SAR-3007 中，28% (378 位當中的 98 位) 的病人發生造成永久停用 YONDELIS® 的不良反應；最常見者為肝臟檢測 (定義為 ALT、AST、鹼性磷酸酶、膽紅素) 結果升高 (5.6%)。血小板減少症 (3.4%)、疲倦 (1.6%)、肌酸磷酸激酶升高 (1.1%) 與射出分率降低 (1.1%)。42% (378 位當中的 158 位) 接受 YONDELIS® 治療的病人發生造成降低劑量之不良反應；最常見者為肝臟檢測結果升高 (2%)、嗜中性白血球減少症 (包括發熱性嗜中性白血球減少症) (8%)、血小板減少症 (4.2%)、疲倦 (3.7%)、肌酸磷酸激酶升高 (2.4%)、噁心 (1.1%) 與嘔吐 (1.1%)。23% (378 位當中的 198 位) 接受 YONDELIS® 治療的病人發生造成中斷給藥的不良反應；最常見者為嗜中性白血球減少症 (31%)、血小板減少症 (15%)、肝臟檢測結果升高 (6%)、疲倦 (2.9%)、貧血 (2.6%)、肌酸肝升高 (1.1%) 與噁心 (1.1%)。

最常見的不良反應 (≥20%) 為噁心、疲倦、嘔吐、便秘、食慾不振、腹瀉、周邊水腫、呼吸困難與頭痛。最常見的實驗室檢測結果異常 (≥20%) 為 AST 或 ALT 升高、鹼性磷酸酶升高、低白蛋白血症、肌酸肝升高、肌酸磷酸激酶升高、貧血、嗜中性白血球減少症與血小板減少症。

表 3：發生於 ≥10% 接受 YONDELIS® 的病人且發生率高於對照組之選定不良反應<sup>a</sup> – 試驗 ET743-SAR-3007

系統器官分類	YONDELIS® (N=378)		Dacarbazine (N=172)	
	所有等級 (%)	等級 3 - 4 (%)	所有等級 (%)	等級 3 - 4 (%)
胃腸疾病				
噁心	75	7	50	1.7
嘔吐	46	6	22	1.2
便秘	37	0.8	31	0.6
腹瀉	35	1.6	23	0
一般疾病與給藥部位的情況				
疲倦	69	8	52	1.7
周邊水腫	28	0.8	13	0.6
代謝與營養疾病				
食慾不振	37	1.9	21	0.6
呼吸道、胸腔與縱膈腔疾病				
呼吸困難	25	4.2	20	1.2
神經系統疾病				
頭痛	25	0.3	19	0
肌肉骨骼與結締組織疾病				
關節痛	15	0	8	1.2
肌痛	12	0	6	0
精神疾病				
失眠	15	0.3	9	0

<sup>a</sup> 僅限於 trabectedin 組發生率 ≥ 10% 且 trabectedin 組整體發生率高於 dacarbazine 組 ≥ 5% 的不良反應，或高於 ≥ 2% 的等級 3 - 4 不良反應。
<sup>b</sup> 毒性等級是依據 NCI 常用毒性標準，版本 4.0。
<sup>c</sup> 表格將以下列不良事件詞彙的總和：疲倦、無力與全身乏力。
其他臨床未觀察到發生於 < 10% 接受 YONDELIS® 治療之軟組織肉瘤病人 (N = 755) 的重要不良反應為：

神經系統疾病；周邊神經病變、感覺異常、感覺減退。

呼吸道、胸腔與縱膈腔疾病；肺節炎。

表 4：選定之治療引發實驗室檢測結果異常的發生率<sup>a</sup> – 試驗 ET743-SAR-3007

實驗室檢測結果異常	YONDELIS®		Dacarbazine	
	所有等級 (%)	等級 3-4 (%)	所有等級 (%)	等級 3-4 (%)
ALT 升高	90	17	33	0.6
AST 升高	84	31	32	1.2
鹼性磷酸酶升高	70	1.6	60	3.0
低白蛋白血症	63	3.7	51	0.6
肌酸肝升高	46	4.2	29	1.2
肌酸磷酸激酶升高	33	6.4	9	0.6
高膽紅素血症	13	1.9	5	0

血液分析

貧血	96	19	79	12
嗜中性白血球減少症	66	43	47	26
血小板減少症	59	21	57	20

<sup>a</sup> 治療引發實驗室檢測結果異常包括 trabectedin 組高於 dacarbazine 組 ≥ 5% 者 (所有等級) 或高於 ≥ 2% 者 (等級 3-4)。發生率是依具有基礎與至少一次試驗期間實驗室檢測結果的病人人數。YONDELIS® 組 (範圍：373 至 377 位病人) 與 dacarbazine 組 (範圍：166 至 168 位病人)。

6.2 上市後使用經驗
在 YONDELIS® 獲得核准後的使用期間曾發現下列不良反應。由於這些反應都是由不確定人數的入口主動通報而得知，因此並不一定能確實估算其發生頻率或確立其與使用 YONDELIS® 的因果關係。

血管異常：毛細血管滲漏症候群

7 藥物交互作用

- 細胞色素 CYP3A 抑制劑的作用
YONDELIS® 與強效 CYP3A 抑制劑 ketoconazole 併用會使 trabectedin 全身曝藥量增加 66%。接受 YONDELIS® 的病人應避免使用強效 CYP3A 抑制劑 (例如：口服 ketoconazole、itraconazole、posaconazole、voriconazole、clarithromycin、telithromycin、indinavir、lopinavir、ritonavir、bocoprevir、nelinavir、saquinavir、telaprevir、nelfazodone、conivaptan)。
- 必須短期 (即：不到 14 天) 使用一種強效 CYP3A 抑制劑，應在 YONDELIS® 輸注後 1 週內該強效 CYP3A 抑制劑，並於下次 YONDELIS® 輸注前一停用該藥。【請參閱臨床藥理學 (12.3)】。
- 細胞色素 CYP3A 誘導劑的作用
YONDELIS® 與強效 CYP3A 誘導劑 rifampin 併用會使 trabectedin 全身曝藥量降低 31%。接受 YONDELIS® 的病人應避免使用強效 CYP3A 誘導劑 (例如：rifampin、phenobarbital、金絲絨)。

7.3 P-gp 抑制劑的作用

臨床前數據證明 trabectedin 是 P-gp 的受質。若併用 P-gp 抑制劑時，譬如 cyclosporine 及 verapamil，可能會改變 trabectedin 的分佈及/或排除。此交互作用的相關性，譬如中樞神經系統的毒性，目前尚未定立。因此併用 P-gp 抑制劑時應該謹慎留置。

### 8 特殊族群的使用

**8.1 懷孕**

**風險摘要**

依據作用機轉，懷孕期間使用 trabectedin 會對胎兒造成傷害。【請參閱臨床藥理學 (12.1)】。目前並無懷孕期間使用 YONDELIS® 的資料。Trabectedin 未進行相關劑量的動物生殖與發育試驗；然而，懷孕女鼠試驗顯示 trabectedin 會通過胎盤。應向懷孕女性告知對於胎兒的可能風險。目前未知用族群的重大先天缺陷與背景風險；然而，美國整體族群中臨床確認懷孕的重大先天缺陷與背景風險為 2 至 4%，流產為 15 至 20%。

**8.2 哺乳**

**風險摘要**

目前並無關於 trabectedin 進入人體乳汁、作用於哺乳嬰兒或作用於乳汁生產的資料。由於 YONDELIS® 對於哺乳嬰兒可能引起的嚴重不良反應，應告知哺乳女性在 YONDELIS® 治療期間停止哺乳。

**8.3 具生育能力的女性與男性**

**懷孕**

在使用 YONDELIS® 之前，需確認具有生殖力女性的懷孕狀態。【請參閱特殊族群的使用 (8.1)】

**避孕**

應告知具生育能力的女性伴侶，YONDELIS® 治療期間與最後一個劑量後 2 個月內，使用有效的避孕方式。【請參閱特殊族群的使用 (8.1)】。

**男性**

YONDELIS® 可能會損害精子，造成可能的基因與胎兒異常。應告知女性伴侶具生育能力的男性，在 YONDELIS® 治療期間與最後一個劑量的 5 個月內，使用有效避孕方式。【請參閱非臨床毒性 (13.1)】。

**不孕**

YONDELIS® 可能會使男性與女性的生育力下降。【請參閱非臨床毒性 (13.1)】。

**8.4 兒童的使用**

尚未建立使用於兒童病人的安全性與有效性。在五個開放性試驗中 (NCT00006463，NCT01453283，NCT00005625，NCT00701109 和 ET-P023-00)，評估了安全性 (n= 61) 和療效 (n= 58) 兒童病人 (2 歲至小於 17 歲) 患有兒童組織型肉瘤的 (主要是橫紋肌肉瘤、骨肉瘤、尤文氏肉瘤和非橫紋肌肉瘤軟組織肉瘤)。在這些試驗的兒童病人及沒有觀察到肉瘤的安全性訊號。且曾接受一項含 anthracycline 與 ifosfamide 療程，或者一項含 anthracycline 療程加上另一種細胞毒性化療療程。依據軟組織肉瘤的子型 (平滑肌肉瘤或脂肪肉瘤)、ECOG 性能狀態 (0 或 1) 與曾接受的化療療程 (1 或 ≥2)，為分層隨機分配因子。療效評估方式為：由試驗主持人依據實體腫瘤反應評估標準 (RECISTv1.1) 評估之無惡化存活時間 (PFS)、整體存活期 (OS)、客觀反應率 (ORR) 與反應持續時間 (DOR)。未在 dacarbazine 組病人出現疾病惡化時提供 YONDELIS®。

分層隨機分配 518 位病人，345