МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Эвольтра

концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл

Произведено Джензайм Лтд, Великобритания

Изменение №2

Дата внесения Изменения «____» 080916 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Информация данного раздела основана на данных, полученных из клинических исследований, в которых 115 пациентов (в возрасте >1 и ≤21 года) с ОЛЛ или с ОМЛ получали лечение клофарабином в дозе 52 мг/м^2 ежедневно 5 дней подряд. Нежелательные реакции разделены по системно-органным классам. Для указания частоты их развития использовалась следующая классификация: очень часто (≥ 10 %);	**Побочное действие** Информация данного раздела основана на данных, полученных из клинических исследований, в которых 115 пациентов (в возрасте >1 и ≤21 года) с ОЛЛ или с ОМЛ получали лечение клофарабином в дозе 52 мг/м^2 ежедневно 5 дней подряд. Нежелательные реакции разделены по системно-органным классам. Для указания частоты их развития использовалась следующая классификация: очень часто (≥ 10 %);

Старая редакция	Новая редакция
часто (≥ 1 % и < 10 %); нечасто (≥ 0,1 % и < 1 %); редко (≥ 0,01 % и < 0,1 %); очень редко (< 0,01 %). Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при пострегистрационном применении препарата, включены с указанием частоты их возникновения: частота неизвестна (по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту развития нежелательной реакции). В каждой частотной группе побочные реакции представлены в порядке убывания их значимости.	часто (≥ 1 % и < 10 %); нечасто (≥ 0,1 % и < 1 %); редко (≥ 0,01 % и < 0,1 %); очень редко (< 0,01 %). Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при пострегистрационном применении препарата, включены с указанием частоты их возникновения: частота неизвестна (по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту развития нежелательной реакции). В каждой частотной группе побочные реакции представлены в порядке убывания их значимости.
У пациентов с поздними стадиями ОЛЛ или ОМЛ могут иметься сопутствующие состояния, которые затрудняют определение причины нежелательных реакций вследствие многообразия симптомов, связанных с основным заболеванием, его прогрессированием и одновременным приемом большого количества других лекарственных препаратов.	У пациентов с поздними стадиями ОЛЛ или ОМЛ могут иметься сопутствующие состояния, которые затрудняют определение причины нежелательных реакций вследствие многообразия симптомов, связанных с основным заболеванием, его прогрессированием и одновременным приемом большого количества других лекарственных препаратов.
Практически у всех пациентов (98 %)	Практически у всех пациентов (98 %)

Старая редакция	Новая редакция
отмечалась, по крайней мере, одна нежелательная реакция, которая была расценена, как связанная с клофарабином. Чаще всего наблюдались: тошнота (61 %), рвота (59 %), фебрильная нейтропения (35 %), головная боль (24 %), сыпь (21 %), диарея (20 %), зуд (20 %), лихорадка (19 %), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (15 %), повышенная утомляемость (14 %), тревога (12 %), воспаление слизистых оболочек (11 %) и «приливы» крови к кожным покровам (11 %). У 68 пациентов (59 %) отмечалась, по крайней мере, одна серьезная нежелательная реакция, связанная с применением клофарабина.	отмечалась, по крайней мере, одна нежелательная реакция, которая была расценена, как связанная с клофарабином. Чаще всего наблюдались: тошнота (61 %), рвота (59 %), фебрильная нейтропения (35 %), головная боль (24 %), сыпь (21 %), диарея (20 %), зуд (20 %), лихорадка (19 %), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (15 %), повышенная утомляемость (14 %), тревога (12 %), воспаление слизистых оболочек (11 %) и «приливы» крови к кожным покровам (11 %). У 68 пациентов (59 %) отмечалась, по крайней мере, одна серьезная нежелательная реакция, связанная с применением клофарабина.
Инфекционные и паразитарные заболевания	***Инфекционные и паразитарные заболевания***
Часто: септический шок, сепсис, бактериемия, пневмония, опоясывающий лишай, простой герпес, оральный кандидоз (кандидоз слизистой оболочки полости рта).	*Часто:* септический шок, сепсис, бактериемия, пневмония, опоясывающий лишай, простой герпес, оральный кандидоз (кандидоз слизистой оболочки полости рта).
Частота неизвестна: колит,	*Частота неизвестна:* колит,

Старая редакция	Новая редакция
вызванный *Clostridium difficile.*	вызванный *Clostridium difficile.*
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	***Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)***
Часто: синдром лизиса опухоли.	*Часто:* синдром лизиса опухоли.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы***
Очень часто: фебрильная нейтропения.	*Очень часто:* фебрильная нейтропения.
Часто: нейтропения.	*Часто:* нейтропения.
Нарушения со стороны иммунной системы	***Нарушения со стороны иммунной системы***
Часто: гиперчувствительность.	*Часто:* гиперчувствительность.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	***Нарушения со стороны обмена веществ и питания***
Часто: анорексия, снижение аппетита, дегидратация.	*Часто:* анорексия, снижение аппетита, дегидратация.
Частота неизвестна: гипонатриемия (при пострегистрационном применении).	*Частота неизвестна:* гипонатриемия (при пострегистрационном применении).
Нарушения психики	***Нарушения психики***

Старая редакция	Новая редакция
Очень часто: тревога.	*Очень часто:* тревога.
Часто: ажитация, беспокойство, изменения психического статуса.	*Часто:* ажитация, беспокойство, изменения психического статуса.
Нарушения со стороны нервной системы	***Нарушения со стороны нервной системы***
Очень часто: головная боль.	*Очень часто:* головная боль.
Часто: сонливость, периферическая нейропатия, парестезия, головокружение, тремор.	*Часто:* сонливость, периферическая нейропатия, парестезия, головокружение, тремор.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения***
Часто: гипоакузия (тугоухость).	*Часто:* гипоакузия (тугоухость).
Нарушения со стороны сердца	***Нарушения со стороны сердца***
Часто: перикардиальный выпот, тахикардия.	*Часто:* перикардиальный выпот, тахикардия.
Нарушения со стороны сосудов	***Нарушения со стороны сосудов***
Очень часто: «приливы» крови к кожным покровам.	*Очень часто:* «приливы» крови к кожным покровам.
Часто: артериальная гипотензия; синдром повышенной проницаемости капилляров; гематома.	*Часто:* артериальная гипотензия; синдром повышенной проницаемости капилляров; гематома.
Нарушения со стороны	***Нарушения со стороны***

Старая редакция	Новая редакция
дыхательной системы и органов грудной клетки и средостения	***дыхательной системы и органов грудной клетки и средостения***
Часто: респираторный дистресс-синдром, носовое кровотечение, одышка, тахипноэ, кашель.	*Часто:* респираторный дистресс-синдром, носовое кровотечение, одышка, тахипноэ, кашель.
Нарушения со стороны пищеварительной системы	***Нарушения со стороны пищеварительной системы***
Очень часто: рвота, тошнота; диарея.	*Очень часто:* рвота, тошнота; диарея.
Часто: кровотечение изо рта, кровоточивость десен, кровавая рвота, боли в животе, стоматит, боли в эпигастрии, прокталгия, язвы слизистой оболочки полости рта.	*Часто:* кровоизлияния в слизистые оболочки полости рта, кровоточивость десен, кровавая рвота, боли в животе, стоматит, боли в эпигастрии, прокталгия, язвы слизистой оболочки полости рта.
Частота неизвестна: повышение активности амилазы и липазы в сыворотке крови на фоне панкреатита; энтероколиты (включая нейтропенический колит, тифлит и колит, вызванный *Clostridium difficile*).	*Частота неизвестна:* повышение активности амилазы и липазы в сыворотке крови на фоне панкреатита; энтероколиты (включая нейтропенический колит, тифлит и колит, вызванный *Clostridium difficile*).
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей***
Часто: гипербилирубинемия, желтуха, вено-окклюзионная болезнь, повышение активности	*Часто:* гипербилирубинемия, желтуха, вено-окклюзионная болезнь,

Старая редакция	Новая редакция
аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).	повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).
Общие нарушения и нарушения в месте введения	***Общие нарушения и нарушения в месте введения***
Очень часто: повышенная утомляемость, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек.	*Очень часто:* повышенная утомляемость, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек.
Часто: полиорганная недостаточность, синдром системной воспалительной реакции, боль, озноб, раздражительность, отек, периферические отеки, чувство жара, чувство недомогания.	*Часто:* полиорганная недостаточность, синдром системной воспалительной реакции, боль, озноб, раздражительность, отек, периферические отеки, чувство жара, чувство недомогания.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***
Очень часто: синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, зуд.	*Очень часто:* синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, зуд.
Часто: макуло-папулезная сыпь, петехии, эритема, зудящая сыпь, отслоение рогового слоя эпидермиса, генерализованная сыпь, алопеция, генерализованная эритема, гиперпигментация кожи,	*Часто:* макуло-папулезная сыпь, петехии, эритема, зудящая сыпь, отслоение рогового слоя эпидермиса, генерализованная сыпь, алопеция, генерализованная эритема, гиперпигментация кожи,

Старая редакция	Новая редакция
эритематозная сыпь, сухость кожи, гипергидроз.	эритематозная сыпь, сухость кожи, гипергидроз.
Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.	*Частота неизвестна:* синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани***
Часто: боли в конечностях, миалгия, боли в костях, боли в грудной клетке, артралгия, боли в области шеи и спины.	*Часто:* боли в конечностях, миалгия, боли в костях, боли в грудной клетке, артралгия, боли в области шеи и спины.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей***
Часто: гематурия.	*Часто:* гематурия.
Лабораторные и инструментальные данные	***Лабораторные и инструментальные данные***
Часто: снижение массы тела.	*Часто:* снижение массы тела.
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	***Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций***
Часто: ушиб.	*Часто*: ушиб.
Описание отдельных нежелательных реакций	**Описание отдельных нежелательных реакций**

Старая редакция	Новая редакция
Инфекционные и паразитарные заболевания При применении клофарабина у 18,3% пациентов сообщалось о развитии бактериальных, грибковых и/или вирусных инфекций, связанных с применением клофарабина; при пострегистрационном применении сообщалось о летальном исходе этих инфекций. Эти инфекции могут приводить также к развитию септического шока, дыхательной недостаточности, почечной недостаточности и/или полиорганной недостаточности.	***Инфекционные и паразитарные заболевания*** При применении клофарабина у 18,3 % пациентов сообщалось о развитии бактериальных, грибковых и/или вирусных инфекций, связанных с применением клофарабина; при пострегистрационном применении сообщалось о летальном исходе этих инфекций. Эти инфекции могут приводить также к развитию септического шока, дыхательной недостаточности, почечной недостаточности и/или полиорганной недостаточности.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Наиболее часто у пациентов, получающих терапию клофарабином, развивались анемия (83,3%), лейкопения (87,7%), лимфопения (82,3%), нейтропения (63,7%) и тромбоцитопения (80,7%). Большинство этих явлений были ≥ 3 степени тяжести. При пострегистрационном	***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*** Наиболее часто у пациентов, получающих терапию клофарабином, развивались анемия (83,3 %), лейкопения (87,7 %), лимфопения (82,3 %), нейтропения (63,7 %) и тромбоцитопения (80,7 %). Большинство этих явлений были ≥ 3 степени тяжести. При пострегистрационном

Старая редакция	Новая редакция
применении клофарабина сообщалось о развитии пролонгированных цитопений (тромбоцитопения, анемия, нейтропения, лейкопения) и недостаточности функции костного мозга. При тромбоцитопении наблюдались кровотечения. Также сообщалось о развитии кровотечений, включая церебральные, желудочно-кишечные или легочные кровотечения, которые могли быть летальными.	применении клофарабина сообщалось о развитии пролонгированных цитопений (тромбоцитопения, анемия, нейтропения, лейкопения) и недостаточности функции костного мозга. При тромбоцитопении наблюдались кровотечения. Также сообщалось о развитии кровотечений, включая церебральные, желудочно-кишечные или легочные кровотечения, которые могли быть летальными.
Нарушения со стороны сердца	***Нарушения со стороны сердца***
У 50 % пациентов наблюдалось, по крайней мере, одно нарушение со стороны сердца. 11 случаев из 115 пациентов были расценены, как связанные с клофарабином, и наиболее часто отмечалось развитие тахикардии (у 6,1 % пациентов тахикардия была расценена, как связанная с клофарабином).	У 50 % пациентов наблюдалось, по крайней мере, одно нарушение со стороны сердца. 11 случаев из 115 пациентов были расценены, как связанные с клофарабином, и наиболее часто отмечалось развитие тахикардии (у 6,1 % пациентов тахикардия была расценена, как связанная с клофарабином).
У 9 % пациентов наблюдались перикардиальный выпот и перикардит, которые в большинстве случаев были бессимптомными со	У 9 % пациентов наблюдались перикардиальный выпот и перикардит, которые в большинстве случаев были бессимптомными со

Старая редакция	Новая редакция
слабовыраженными или клинически незначимыми признаками, обнаруживаемыми при эхокардиографическом исследовании. У 2-х пациентов перикардиальный выпот был клинически значимым и сопровождался нарушениями гемодинамики.	слабовыраженными или клинически незначимыми признаками, обнаруживаемыми при эхокардиографическом исследовании. У 2-х пациентов перикардиальный выпот был клинически значимым и сопровождался нарушениями гемодинамики.
Нарушения со стороны сосудов	***Нарушения со стороны сосудов***
У 55,7% пациентов наблюдалось, по крайней мере, одно нарушение со стороны сосудов. У 23 из 115 пациентов нарушения со стороны сосудов были расценены, как связанные с применением клофарабина. Наиболее часто отмечались «приливы» крови к кожным покровам и артериальная гипотензия. Однако большинство серьезных случаев развития артериальной гипотензии наблюдались у пациентов с тяжелыми сопутствующими инфекциями.	У 55,7 % пациентов наблюдалось, по крайней мере, одно нарушение со стороны сосудов. У 23 из 115 пациентов нарушения со стороны сосудов были расценены, как связанные с применением клофарабина. Наиболее часто отмечались «приливы» крови к кожным покровам и артериальная гипотензия. Однако большинство серьезных случаев развития артериальной гипотензии наблюдались у пациентов с тяжелыми сопутствующими инфекциями.
Синдром системной воспалительной реакции и синдром	***Синдром системной воспалительной реакции и синдром***

Старая редакция	Новая редакция
повышенной проницаемости капилляров При применении клофарабина сообщалось о развитии синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и синдрома повышенной проницаемости капилляров (так как вследствие действия клофарабина происходит быстрое уменьшение количества лейкозных клеток и высвобождение цитокинов; симптомами и признаками являются тахипноэ, тахикардия, артериальная гипотензия, отек легких) (см. раздел «Особые указания»). При пострегистрационном применении клофарабина сообщалось о развитии синдрома повышенной проницаемости сосудов с летальным исходом. ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** Энтероколиты (включая нейтропенический колит, тифлит и колит, вызванный *Clostridium difficile*), развивающиеся при применении клофарабина, могут	***повышенной проницаемости капилляров*** При применении клофарабина сообщалось о развитии синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и синдрома повышенной проницаемости капилляров (так как вследствие действия клофарабина происходит быстрое уменьшение количества лейкозных клеток и высвобождение цитокинов; симптомами и признаками являются тахипноэ, тахикардия, артериальная гипотензия, отек легких) (см. раздел «Особые указания»). При пострегистрационном применении клофарабина сообщалось о развитии синдрома повышенной проницаемости сосудов с летальным исходом. ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** Энтероколиты (включая нейтропенический колит, тифлит и колит, вызванный *Clostridium difficile*), развивающиеся при применении клофарабина, могут

Старая редакция	Новая редакция
приводить к осложнениям в виде некроза, перфорации кишечника или сепсиса и заканчиваться летально.	приводить к осложнениям в виде некроза, перфорации кишечника или сепсиса и заканчиваться летально.
При пострегистрационном применении клофарабина сообщалось о развитии желудочно-кишечных кровотечений, которые могли заканчиваться летальным исходом.	При пострегистрационном применении клофарабина сообщалось о развитии желудочно-кишечных кровотечений, которые могли заканчиваться летальным исходом.
У пациентов, получающих клофарабин, очень часто отмечалось развитие рвоты и диареи, которые могут сопровождаться следующими симптомами: обезвоживание, головокружение, ощущение «легкости» в голове, обмороки и уменьшение диуреза (см. раздел «Особые указания»).	У пациентов, получающих клофарабин, очень часто отмечалось развитие рвоты и диареи, которые могут сопровождаться следующими симптомами: обезвоживание, головокружение, ощущение «легкости» в голове, обмороки и уменьшение диуреза (см. раздел «Особые указания»).
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей***
Печень является потенциальным органом-мишенью для токсического действия клофарабина. У 25,2 % пациентов отмечалось минимум одно нежелательное явление со стороны печени и желчевыводящих путей. 6	Печень является потенциальным органом-мишенью для токсического действия клофарабина. У 25,2 % пациентов отмечалось минимум одно нежелательное явление со стороны печени и желчевыводящих путей. 6

Старая редакция	Новая редакция
серьезных нежелательных явлений были расценены как связанные с клофарабином: острый холецистит, холелитиаз, гепатоцеллюлярное поражение печени со смертельным исходом, гипербилирубинемия. Также были получены 2 сообщения о развитии вено-окклюзионной болезни у детей.	серьезных нежелательных явлений были расценены как связанные с клофарабином: острый холецистит, холелитиаз, гепатоцеллюлярное поражение печени со смертельным исходом, гипербилирубинемия. Также были получены 2 сообщения о развитии вено-окклюзионной болезни у детей.
Кроме этого, у 50 из 113 пациентов, получавших клофарабин, отмечалось значительно выраженное повышение активности АЛТ в сыворотке крови (как минимум, 3 степени тяжести по CTC NCI США); у 36 из 100 пациентов отмечалось повышение активности АСТ в сыворотке крови и у 15 из 114 пациентов отмечалось повышение концентрации билирубина в сыворотке крови. Большинство случаев повышения активности АЛТ и АСТ наблюдалось в течение 10 дней после введения клофарабина и разрешались до 2 степени тяжести и менее в течение 15 дней. Повышение концентрации билирубина в сыворотке крови уменьшалось до 2 степени тяжести в	Кроме этого, у 50 из 113 пациентов, получавших клофарабин, отмечалось значительно выраженное повышение активности АЛТ в сыворотке крови (как минимум, 3 степени тяжести по CTC NCI США); у 36 из 100 пациентов отмечалось повышение активности АСТ в сыворотке крови и у 15 из 114 пациентов отмечалось повышение концентрации билирубина в сыворотке крови. Большинство случаев повышения активности АЛТ и АСТ наблюдалось в течение 10 дней после введения клофарабина и разрешались до 2 степени тяжести и менее в течение 15 дней. Повышение концентрации билирубина в сыворотке крови уменьшалось до 2 степени тяжести в

Старая редакция	Новая редакция
течение 10 дней.	течение 10 дней.
При пострегистрационном применении клофарабина у детей и взрослых пациентов отмечались нежелательные реакции серьезной гепатотоксичности в виде вено-окклюзионной болезни, которые могли заканчиваться летально. Большинство этих пациентов получали кондиционирующие схемы лечения, включавшие бусульфан, мелфалан и/или комбинацию циклофосфамида и облучение всего тела.	При пострегистрационном применении клофарабина у детей и взрослых пациентов отмечались нежелательные реакции серьезной гепатотоксичности в виде вено-окклюзионной болезни, которые могли заканчиваться летально. Большинство этих пациентов получали кондиционирующие схемы лечения, включавшие бусульфан, мелфалан и/или комбинацию циклофосфамида и облучение всего тела. Отмечались случаи развития гепатитов и печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***
Развитие синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, включая случаи с летальным исходом, были отмечены у пациентов, которые получали или недавно получили	Развитие синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, включая случаи с летальным исходом, были отмечены у пациентов, которые получали или недавно получили

Старая редакция	Новая редакция
лечение клофарабином и другими препаратами (например, аллопуринолом или антибактериальными препаратами), которые, как известно, могут вызывать эти синдромы. Также отмечались другие состояния, сопровождавшиеся симптомами эксфолиации.	лечение клофарабином и другими препаратами (например, аллопуринолом или антибактериальными препаратами), которые, как известно, могут вызывать эти синдромы. Также отмечались другие состояния, сопровождавшиеся симптомами эксфолиации.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей***
Наиболее частым проявлением нефротоксического действия клофарабина у детей было повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (у 8 % пациентов - до 3 или 4 степени тяжести.). Поражению почек могут способствовать прием нефротоксических препаратов, лизис опухоли и лизис опухоли с гиперурикемией (см. раздел «Особые указания»). Также отмечалось развитие гематурии и острой почечной недостаточности.	Наиболее частым проявлением нефротоксического действия клофарабина у детей было повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (у 8 % пациентов - до 3 или 4 степени тяжести.). Поражению почек могут способствовать прием нефротоксических препаратов, лизис опухоли, а также лизис опухоли, сопровождающийся гиперурикемией (см. раздел «Особые указания»). Острая почечная недостаточность 3 или 4 степени тяжести, не связанная с приемом клофарабина, отмечалась у 5 пациентов детского возраста. У

Старая редакция	Новая редакция
	одного пациента детского возраста развитие острой почечной недостаточности было связано с применением клофарабина. У 13% пациентов детского возраста отмечалось развитие гематурии.
Особые указания Препарат Эвольтра представляет собой мощный противоопухолевый препарат с потенциально значимыми гематологическими и негематологическими нежелательными реакциями (см. раздел «Побочное действие»). У пациентов, получающих терапию клофарабином, следует тщательно мониторировать следующие показатели: • общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов на регулярной основе; у пациентов, у которых развиваются цитопении, эти анализы следует повторять чаще; • функции почек и печени до лечения, во время активного лечения и после лечения; при существенном повышении	**Особые указания** Препарат Эвольтра представляет собой мощный противоопухолевый препарат с потенциально значимыми гематологическими и негематологическими нежелательными реакциями (см. раздел «Побочное действие»). У пациентов, получающих терапию клофарабином, следует тщательно мониторировать следующие показатели: • общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов на регулярной основе; у пациентов, у которых развиваются цитопении, эти анализы следует повторять чаще; • функции почек и печени до лечения, во время активного лечения и после лечения; при

Старая редакция	Новая редакция
концентрации креатинина или билирубина, лечение клофарабином следует немедленно прекратить;	существенном повышении концентрации креатинина или билирубина, лечение клофарабином следует немедленно прекратить;
• дыхательную функцию, артериальное давление, водно-электролитный баланс и массу тела во время и сразу после завершения 5-дневной терапии клофарабином.	• дыхательную функцию, артериальное давление, водно-электролитный баланс и массу тела во время и сразу после завершения 5-дневной терапии клофарабином.
Следует ожидать подавление функции костного мозга, которое, как правило, является обратимым и дозозависимым. У пациентов, получавших терапию клофарабином, наблюдалась тяжелая супрессия костного мозга, в том числе, нейтропения, анемия и тромбоцитопения. Кроме того, в клинических исследованиях в начале лечения у большинства пациентов имелись гематологические нарушения, являющиеся проявлениями лейкоза. Вследствие уже существующего ослабления иммунитета и длительной	***Подавление функции костного мозга*** Следует ожидать подавление функции костного мозга, которое, как правило, является обратимым и дозозависимым. У пациентов, получавших терапию клофарабином, наблюдалась тяжелая супрессия костного мозга, в том числе, нейтропения, анемия и тромбоцитопения. Кроме того, в клинических исследованиях в начале лечения у большинства пациентов имелись гематологические нарушения, являющиеся проявлениями лейкоза. Вследствие уже существующего

Старая редакция	Новая редакция
нейтропении, которая может развиваться при лечении клофарабином, пациенты имеют риск развития тяжелых сопутствующих инфекций, в том числе, сепсиса с потенциально летальным исходом. Пациентов следует постоянного наблюдать на предмет наличия признаков и симптомов инфекции и проводить соответствующую терапию.	ослабления иммунитета и длительной нейтропении, которая может развиваться при лечении клофарабином, пациенты имеют риск развития тяжелых сопутствующих инфекций, в том числе, сепсиса с потенциально летальным исходом. Пациентов следует постоянного наблюдать на предмет наличия признаков и симптомов инфекции и проводить соответствующую терапию.
	Развитие энтероколита
Во время лечения клофарабином сообщалось о случаях энтероколита, включая нейтропенический колит, тифлит и колит, вызванный *Clostridium difficile,* которые чаще всего развивались в течение 30 дней от начала лечения и при применении комбинированной химиотерапии. Эти заболевания могут приводить к развитию таких осложнений как некроз, перфорация кишечника или сепсис, которые могут иметь летальный исход. Поэтому пациентов следует наблюдать для своевременного выявления	Во время лечения клофарабином сообщалось о случаях энтероколита, включая нейтропенический колит, тифлит и колит, вызванный *Clostridium difficile,* которые чаще всего развивались в течение 30 дней от начала лечения и при применении комбинированной химиотерапии. Эти заболевания могут приводить к развитию таких осложнений как некроз, перфорация кишечника или сепсис, которые могут иметь летальный исход. Поэтому пациентов следует наблюдать для своевременного выявления

Старая редакция	Новая редакция
симптомов и признаков энтероколита.	симптомов и признаков энтероколита.
	Развитие синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза
При применении клофарабина сообщалось о развитии синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, включая случаи с летальным исходом. При развитии эксфолиативной или буллезной сыпи или при подозрении на развитие синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, терапию клофарабином следует прекратить.	При применении клофарабина сообщалось о развитии синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, включая случаи с летальным исходом. При развитии эксфолиативной или буллезной сыпи или при подозрении на развитие синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, терапию клофарабином следует прекратить.
	Развитие синдрома системной воспалительной реакции
Применение клофарабина приводит к быстрому уменьшению количества периферических лейкозных клеток. Пациенты, получающие терапию клофарабином, должны постоянного наблюдаться на предмет возникновения у них проявлений и симптомов синдрома лизиса опухоли и высвобождения цитокинов (таких как тахипноэ, тахикардия,	Применение клофарабина приводит к быстрому уменьшению количества периферических лейкозных клеток. Пациенты, получающие терапию клофарабином, должны постоянно наблюдаться на предмет возникновения у них проявлений и симптомов синдрома лизиса опухоли и высвобождения цитокинов (таких как тахипноэ, тахикардия,

Старая редакция	Новая редакция
артериальная гипотензия, отек легких), которые могут привести к развитию синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), синдрома повышенной проницаемости капилляров и/или органной дисфункции. • В случае ожидания развития гиперурикемии (возникающей при синдроме лизиса опухоли) необходимо рассмотреть вопрос о профилактическом применении аллопуринола. • Пациентам необходимо внутривенное введение жидкостей в течение всего 5-дневного периода лечения клофарабином для уменьшения эффектов лизиса опухоли и других осложнений. • Профилактическое применение глюкокортикостероидов (например, 100 мг/м^2 гидрокортизона с 1-го по 3-й день цикла терапии клофарабином) может быть полезным для предотвращения развития ССВР или синдрома повышенной проницаемости капилляров.	артериальная гипотензия, отек легких), которые могут привести к развитию синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), синдрома повышенной проницаемости капилляров и/или органной дисфункции. • В случае ожидания развития гиперурикемии (возникающей при синдроме лизиса опухоли) необходимо рассмотреть вопрос о профилактическом применении аллопуринола. • Пациентам необходимо внутривенное введение жидкостей в течение всего 5-дневного периода лечения клофарабином для уменьшения эффектов лизиса опухоли и других осложнений. • Профилактическое применение глюкокортикостероидов (например, 100 мг/м^2 гидрокортизона с 1-го по 3-й день цикла терапии клофарабином) может быть полезным для предотвращения развития ССВР или синдрома повышенной проницаемости капилляров.

Старая редакция	Новая редакция
При появлении ранних признаков ССВР, синдрома повышенной проницаемости капилляров или выраженной органной дисфункции следует немедленно прекратить введение клофарабина и начать лечение этих тяжелых осложнений. Кроме того, лечение клофарабином следует отменить в случае снижения артериального давления по любой из причин во время 5-дневного периода введения препарата. После стабилизации состояния пациента и восстановления функции органов до исходного состояния можно рассматривать вопрос о возобновлении терапии клофарабином, обычно в более низкой дозе. Пациенты с заболеваниями сердца или получающие лекарственные препараты, влияющие на артериальное давление или функцию сердца, должны находиться под постоянным медицинским контролем во время терапии клофарабином.	При появлении ранних признаков ССВР, синдрома повышенной проницаемости капилляров или выраженной органной дисфункции следует немедленно прекратить введение клофарабина и начать лечение этих тяжелых осложнений. ***Снижение артериального давления*** Кроме того, лечение клофарабином следует отменить в случае снижения артериального давления по любой из причин во время 5-дневного периода введения препарата. После стабилизации состояния пациента и восстановления функции органов до исходного состояния можно рассматривать вопрос о возобновлении терапии клофарабином, обычно в более низкой дозе. Пациенты с заболеваниями сердца или получающие лекарственные препараты, влияющие на артериальное давление или функцию сердца, должны находиться под постоянным медицинским контролем во время терапии клофарабином. ***Почечная недостаточность***

Старая редакция	Новая редакция
Отсутствует опыт применения в клинических исследованиях клофарабина у пациентов детского возраста с почечной недостаточностью (определяемой в клинических исследованиях, как двукратное или более превышение возрастной ВГН концентрации креатинина в сыворотке крови), однако следует учитывать, что клофарабин выводится, преимущественно, почками. Фармакокинетические данные указывают на то, что клофарабин может накапливаться у пациентов со сниженным клиренсом. Поэтому клофарабин должен применяться с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Профиль безопасности клофарабина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе не установлен. Следует избегать, одновременного применения лекарственных препаратов, обладающих нефротоксическим действием или	Отсутствует опыт применения в клинических исследованиях клофарабина у пациентов детского возраста с почечной недостаточностью (определяемой в клинических исследованиях, как двукратное или более превышение возрастной ВГН концентрации креатинина в сыворотке крови), однако следует учитывать, что клофарабин выводится, преимущественно, почками. Фармакокинетические данные указывают на то, что клофарабин может накапливаться у пациентов со сниженным клиренсом. Поэтому клофарабин должен применяться с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Профиль безопасности клофарабина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе не установлен. Следует избегать одновременного применения лекарственных препаратов, обладающих нефротоксическим действием или

Старая редакция	Новая редакция
выводящихся путем секреции в почечных канальцах, особенно в течение 5 дней введения клофарабина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); предпочтение следует отдавать лекарственным препаратам, не оказывающим нефротоксического действия.	выводящихся путем секреции в почечных канальцах, особенно в течение 5 дней введения клофарабина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); предпочтение следует отдавать лекарственным препаратам, не оказывающим нефротоксического действия.
	Развитие почечной недостаточности/острой почечной недостаточности обусловлено инфекциями, сепсисом и синдромом лизиса опухоли (см. раздел «Побочное действие»), которые отмечаются при приеме клофарабина. Следует наблюдать за пациентами на предмет развития почечной недостаточности и при необходимости прерывать или прекращать прием клофарабина.
	Рвота и диарея
У пациентов, получающих клофарабин, может наблюдаться рвота и диарея, поэтому пациентов необходимо предупредить о соответствующих мерах для профилактики обезвоживания.	У пациентов, получающих клофарабин, может наблюдаться рвота и диарея, поэтому пациентов необходимо предупредить о соответствующих мерах для профилактики обезвоживания.

Старая редакция	Новая редакция
Пациентов следует проинструктировать о необходимости обращения за медицинской помощью при появлении головокружения, ощущения «легкости» в голове, обморочных состояний или уменьшения диуреза. Следует рассмотреть вопрос о профилактическом применении противорвотных препаратов.	Пациентов следует проинструктировать о необходимости обращения за медицинской помощью при появлении головокружения, ощущения «легкости» в голове, обморочных состояний или уменьшения диуреза. Следует рассмотреть вопрос о профилактическом применении противорвотных препаратов.
	Печеночная недостаточность
Отсутствует опыт применения клофарабина у пациентов с нарушениями функции печени (при концентрации билирубина сыворотки крови > 1,5 × ВГН в сочетании с увеличением активности АСТ и АЛТ > 5 × ВГН), однако печень является органом-мишенью токсичности клофарабина. В связи с этим клофарабин должен применяться с осторожностью при легкой и умеренно выраженной печеночной недостаточности. Следует по возможности избегать одновременного применения гепатотоксичных лекарственных	Отсутствует опыт применения клофарабина у пациентов с нарушениями функции печени (при концентрации билирубина сыворотки крови > 1,5 × ВГН в сочетании с увеличением активности АСТ и АЛТ > 5 × ВГН), однако печень является органом-мишенью токсичности клофарабина. В связи с этим клофарабин должен применяться с осторожностью при легкой и умеренно выраженной печеночной недостаточности. Следует по возможности избегать одновременного применения гепатотоксичных лекарственных

Старая редакция	Новая редакция
препаратов.	препаратов.
	Коррекция дозы при гематологической и негематологической токсичности
Если у пациента развивается гематологическая токсичность в виде нейтропении 4 степени тяжести (АЧН < 0,5 × 10^9/л), длившаяся ≥ 4 недель, то в следующем цикле следует снизить дозу клофарабина на 25 %.	Если у пациента развивается гематологическая токсичность в виде нейтропении 4 степени тяжести (АЧН < 0,5 × 10^9/л), длившаяся ≥ 4 недель, то в следующем цикле следует снизить дозу клофарабина на 25 %.
Всем пациентам, у которых развилась тяжелая негематологическая токсичность (3 степень тяжести по CTC NCI США) в третьем цикле, тяжелая токсичность, которая продолжалась более 14 дней (за исключением тошноты и рвоты), или угрожающая жизни или инвалидизирующая неинфекционная негематологическая токсичность (4 степень тяжести по CTC NCI США) лечение клофарабином следует прекратить.	Всем пациентам, у которых развилась тяжелая негематологическая токсичность (3 степень тяжести по CTC NCI США) в третьем цикле, тяжелая токсичность, которая продолжалась более 14 дней (за исключением тошноты и рвоты), или угрожающая жизни или инвалидизирующая неинфекционная негематологическая токсичность (4 степень тяжести по CTC NCI США) лечение клофарабином следует прекратить.
	Гепатотоксические осложнения
У пациентов, перенесших ранее трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, может быть выше риск гепатотоксичности в виде	У пациентов, перенесших ранее трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, может быть выше риск гепатотоксичности в виде

Старая редакция	Новая редакция
развития вено-окклюзионной болезни (см. раздел «Побочное действие») после лечения клофарабином (40 мг/м^2) в сочетании с этопозидом (100 мг/м^2) и циклофосфамидом (440 мг/м^2). У детей и взрослых пациентов отмечались нежелательные реакции серьезной гепатотоксичности в виде вено-окклюзионной болезни, которые могли заканчиваться летально (см. раздел «Побочное действие»). В исследовании I/II фазы по комбинированной терапии клофарабином у пациентов детского возраста с рецидивирующим или рефрактерным к лечению острым лейкозом наблюдались тяжелые гепатотоксические осложнения.	развития вено-окклюзионной болезни (см. раздел «Побочное действие») после лечения клофарабином (40 мг/м^2) в сочетании с этопозидом (100 мг/м^2) и циклофосфамидом (440 мг/м^2). У детей и взрослых пациентов отмечались нежелательные реакции серьезной гепатотоксичности в виде вено-окклюзионной болезни, которые могли заканчиваться летально (см. раздел «Побочное действие»). В исследовании I/II фазы по комбинированной терапии клофарабином у пациентов детского возраста с рецидивирующим или рефрактерным к лечению острым лейкозом наблюдались тяжелые гепатотоксические осложнения. При лечении клофарабином отмечались случаи развития гепатитов и печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом. У пациентов следует контролировать функции печени, признаки и симптомы гепатита и печеночной недостаточности. Следует немедленно прекратить применение

Старая редакция	Новая редакция
	клофарабина при развитии значительного увеличения активности «печеночных» ферментов и/или концентрации билирубина.
	Женщины и мужчины репродуктивного возраста
Женщины репродуктивного возраста и мужчины, ведущие половую жизнь, во время лечения должны использовать надежные методы контрацепции. Поскольку неизвестно, влияет ли терапия клофарабином на фертильность человека, при необходимости пациентам должна быть дана рекомендация по консервации спермы или яйцеклеток до начала курса лечения препаратом Эвольтра.	Женщины репродуктивного возраста и мужчины, ведущие половую жизнь, во время лечения должны использовать надежные методы контрацепции. Поскольку неизвестно, влияет ли терапия клофарабином на фертильность человека, при необходимости пациентам должна быть дана рекомендация по консервации спермы или яйцеклеток до начала курса лечения препаратом Эвольтра.
	Соблюдение диеты
Каждый флакон препарата Эвольтра содержит 180 мг натрия хлорида, что эквивалентно 3,08 ммоль (или 70,77 мг) натрия. Данную информацию необходимо учитывать при применении препарата Эвольтра пациентам, соблюдающим диету с пониженным содержанием соли.	Каждый флакон препарата Эвольтра содержит 180 мг натрия хлорида, что эквивалентно 3,08 ммоль (или 70,77 мг) натрия. Данную информацию необходимо учитывать при применении препарата Эвольтра пациентам, соблюдающим диету с пониженным содержанием соли.
	Правила обращения с препаратом

Старая редакция	Новая редакция
При обращении с препаратом следует соблюдать соответствующие правила обращения с противоопухолевыми препаратами и соблюдать осторожность при обращении с ним (использовать защитные перчатки, защитную одежду). Весь неиспользованный препарат подлежит утилизации в соответствии с местными требованиями. Если препарат случайно попадет в глаза, на кожу или слизистые оболочки, следует немедленно промыть их большим количеством воды. С препаратом Эвольтра не должны работать беременные женщины. **Претензии потребителей направлять по адресу в России:** 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Телефон: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11.	При обращении с препаратом следует соблюдать соответствующие правила обращения с противоопухолевыми препаратами и соблюдать осторожность при обращении с ним (использовать защитные перчатки, защитную одежду). Весь неиспользованный препарат подлежит утилизации в соответствии с местными требованиями. Если препарат случайно попадет в глаза, на кожу или слизистые оболочки, следует немедленно промыть их большим количеством воды. С препаратом Эвольтра не должны работать беременные женщины. **Претензии потребителей направлять по адресу в России:** АО «Санофи Россия» 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Телефон: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11.

Менеджер по регистрации Поройкова М.В.

CDS v 8+9 МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 3 ФГБУ ЦЭККМП