ЛП-003320 от 22.02.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Входящий МЗ №4218454)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эвольтра

торговое наименование лекарственного препарата

концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг/мл

лекарственная форма, дозировка

Евроапи ЮКей Лимитед, Великобритания

наименование производителя, страна

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения	**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**
Торговое название: Эвольтра.	**Торговое наименование:** Эвольтра.
Международное непатентованное название: клофарабин.	**Международное непатентованное наименование:** клофарабин.
Противопоказания • Гиперчувствительность к клофарабину или вспомогательным веществам препарата. • Тяжелая почечная недостаточность. • Тяжелая печеночная недостаточность. • Детский возраст до 1 года (отсутствие	**Противопоказания** • Гиперчувствительность к клофарабину или вспомогательным веществам препарата. • Тяжелая почечная недостаточность. • Тяжелая печеночная недостаточность. • Детский возраст до 1 года (отсутствие

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Версия ЛП-002384-210454)

Старая редакция	Новая редакция
данных о безопасности и эффективности применения клофарабина в данной возрастной группе). • Беременность. • Период грудного вскармливания (грудное вскармливание должно быть прекращено до, во время и после лечения препаратом Эвольтра в связи с возможностью развития серьезных нежелательных реакций у детей).	данных о безопасности и эффективности применения клофарабина в данной возрастной группе). • Беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). • Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
Применение при беременности и в период грудного вскармливания ***Беременность*** Отсутствуют данные по применению клофарабина у беременных женщин. Клофарабин может вызывать развитие серьезных врожденных дефектов. Препарат Эвольтра не следует применять во время беременности. Если беременность наступает во время лечения клофарабином, то пациентку следует предупредить о его возможном неблагоприятном воздействии на плод. Женщины детородного возраста и мужчины, ведущие половую жизнь, во время лечения должны использовать надежные методы контрацепции.	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** ***Беременность*** Препарат Эвольтра противопоказан при беременности. Соответствующих строго контролируемых исследований по оценке применения клофарабина у беременных женщин не проводилось. В исследованиях на животных продемонстрировано тератогенное действие клофарабина. При применении клофарабина при беременности возможно неблагоприятное влияние на внутриутробное развитие плода. При применении клофарабина при беременности, а также в случае наступления беременности во время лечения клофарабином женщину необходимо проинформировать о потенциальной опасности для плода. В связи с тем, что клофарабин обладает генотоксическим потенциалом, женщинам с сохраненной детородной функцией следует

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Версия ЛП-002384-210454)

Старая редакция	Новая редакция
	рекомендовать эффективные методы контрацепции во время терапии клофарабином и в течение 6 месяцев после ее окончания. Мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции во время применения клофарабина и в течение 3 месяцев после окончания лечения, а их половые партнерши не должны беременеть в указанный временной период.
Период грудного вскармливания Неизвестно, экскретируется ли клофарабин или его метаболиты в грудное молоко. Однако из-за возможности развития серьезных нежелательных реакций у ребенка, следует прекратить грудное вскармливание до, во время терапии и после окончания лечения препаратом Эвольтра.	***Период грудного вскармливания*** Данные об экскреции клофарабина или его метаболитов в грудное молоко человека отсутствуют. Грудное вскармливание в период лечения клофарабином противопоказано в связи с тем, что препарат Эвольтра показал канцерогенный потенциал в исследованиях на животных и может вызывать серьезные нежелательные реакции. Женщинам следует рекомендовать не кормить грудью во время терапии клофарабином и, как минимум, в течение 2-х недель после введения последней дозы.
Влияние на фертильность Так как влияние клофарабина на репродуктивную функцию у человека неизвестно, то планирование зачатия ребенка должно обсуждаться с пациентами в каждом конкретном случае отдельно.	***Влияние на фертильность*** В исследованиях у мышей, крыс и собак были выявлены дозозависимые нежелательные реакции в отношении репродуктивных органов самцов, у мышей наблюдалось токсическое воздействие на репродуктивные органы самок. Так как данные о влиянии клофарабина на фертильность человека отсутствуют, то планирование беременности должно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Версия ЦИ № 112/№ 4210454)

Старая редакция	Новая редакция
	обсуждаться с пациентами в каждом конкретном случае.
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 %); 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	**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 %); 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 нежелательные 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319

Старая редакция	Новая редакция
одновременным приемом большого количества других лекарственных препаратов. Практически у всех пациентов (98 %) 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*** *Часто:* септический шок, сепсис, бактериемия, пневмония, опоясывающий лишай, простой герпес, оральный кандидоз (кандидоз слизистой оболочки полости рта). *Частота неизвестна:* колит, вызванный *Clostridium difficile.* ***Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)*** *Часто:* синдром лизиса опухоли. ***Нарушения со стороны крови и***	одновременным приемом большого количества других лекарственных препаратов. Практически у всех пациентов (98 %) 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*** *Часто:* септический шок, сепсис, бактериемия, пневмония, опоясывающий лишай, простой герпес, оральный кандидоз (кандидоз слизистой оболочки полости рта). *Частота неизвестна:* колит, вызванный *Clostridium difficile.* ***Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)*** *Часто:* синдром лизиса опухоли. ***Нарушения со стороны крови и***

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Редакция № 2) (ЛП-002384-РП-РН4)

Старая редакция	Новая редакция
лимфатической системы	***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***
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, дисфункция желудочков.
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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Версия 1.1 M2UH42 8645)

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения со стороны дыхательной системы и органов грудной клетки и средостения *Часто:* респираторный дистресс-синдром, носовое кровотечение, одышка, тахипноэ, кашель.	***Нарушения со стороны дыхательной системы и органов грудной клетки и средостения*** *Часто:* респираторный дистресс-синдром, носовое кровотечение, одышка, тахипноэ, кашель.
Нарушения со стороны пищеварительной системы *Очень часто:* рвота, тошнота; диарея. *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*).	***Нарушения со стороны пищеварительной системы*** *Очень часто:* рвота, тошнота; диарея. *Часто:* кровоизлияния в слизистые оболочки полости рта, кровоточивость десен, кровавая рвота, боли в животе, стоматит, боли в эпигастрии, прокталгия, язвы слизистой оболочки полости рта, панкреатит. *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 *Часто:* гипербилирубинемия, желтуха, вено-окклюзионная болезнь, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).	***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*** *Часто:* гипербилирубинемия, желтуха, вено-окклюзионная болезнь, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).
Общие нарушения и нарушения в месте введения *Очень часто:* повышенная утомляемость, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. *Часто:* полиорганная недостаточность, синдром системной воспалительной	***Общие нарушения и нарушения в месте введения*** *Очень часто:* повышенная утомляемость, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. *Часто:* полиорганная недостаточность, синдром системной воспалительной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Версия 1.1(2)/04210454)

Старая редакция	Новая редакция
реакции, боль, озноб, раздражительность, отек, периферические отеки, чувство жара, чувство недомогания.	реакции, боль, озноб, раздражительность, отек, периферические отеки, генерализованные 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, кожный зуд, кожная сыпь.
Часто: макуло-папулезная сыпь, петехии, эритема, зудящая сыпь, отслоение рогового слоя эпидермиса, генерализованная сыпь, алопеция, генерализованная эритема, гиперпигментация кожи, эритематозная сыпь, сухость кожи, гипергидроз.	*Часто:* макуло-папулезная сыпь, петехии, эритема, зудящая сыпь, отслоение рогового слоя эпидермиса, генерализованная сыпь, алопеция, генерализованная эритема, гиперпигментация кожи, эритематозная сыпь, сухость кожи, шелушение, 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Версия ЛП-МЗ №4210454)

Старая редакция	Новая редакция
Описание отдельных нежелательных реакций ***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.	***Описание отдельных нежелательных реакций*** ***Инфекционные и паразитарные заболевания*** При пострегистрационном применении клофарабина сообщалось о бактериальных, грибковых и вирусных инфекциях, которые могут быть с летальным исходом. 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 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,	***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 применении клофарабина сообщалось о развитии стойких цитопений (тромбоцитопения, анемия, нейтропения, лимфопения) и недостаточности функции костного мозга. При тромбоцитопении наблюдались кровотечения. Имеются сообщения о случаях кровотечений, в том числе внутричерепных, желудочно-кишечных и легочных, которые могут быть с летальным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Вкладыш №1-Н-421845-4)

Старая редакция	Новая редакция
которые могли быть летальными. ***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 9 % пациентов наблюдались перикардиальный выпот и перикардит, которые в большинстве случаев были бессимптомными со 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*** 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***	исходом. ***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 9 % пациентов наблюдались перикардиальный выпот и перикардит, которые в большинстве случаев были бессимптомными со 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*** 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***

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319

Старая редакция	Новая редакция
реакции и синдром 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.	***реакции и синдром повышенной проницаемости капилляров*** При применении клофарабина сообщалось о развитии синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и синдрома повышенной проницаемости капилляров. Симптомы включали быстрое развитие респираторного дистресс-синдрома, артериальной гипотензии, плеврального и перикардиального выпота и полиорганной недостаточности. Зарегистрированные случаи синдрома повышенной проницаемости капилляров включают случаи, вызванные другими сопутствующими медицинскими состояниями, включая сепсис. Кроме того, предшествующая терапия и/или прогрессирование заболевания также повышают предрасположенность пациентов к синдрому повышенной проницаемости капилляров. При пострегистрационном применении клофарабина сообщалось о развитии синдрома повышенной проницаемости капилляров с летальным исходом.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Энтероколиты (включая нейтропенический колит, тифлит и колит, вызванный *Clostridium difficile*), развивающиеся при применении клофарабина, могут приводить к осложнениям в виде некроза, перфорации кишечника или сепсиса и заканчиваться	***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** Энтероколиты (включая нейтропенический колит, тифлит и колит, вызванный *Clostridium difficile*), развивающиеся при применении клофарабина, могут приводить к осложнениям в виде некроза, перфорации кишечника или сепсиса и заканчиваться

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(РЕКЛАМНЫЙ МАТЕРИАЛ)

Старая редакция	Новая редакция
летально. 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»). ***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 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	летально. 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»). ***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 серьезных нежелательных реакций были расценены как связанные с клофарабином: острый холецистит, холелитиаз, гепатоцеллюлярное поражение печени с летальным 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Версия 1.0 от 20.02.2023)

Старая редакция	Новая редакция
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 течение 10 дней.	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 в течение 15 дней. Повышение концентрации билирубина в сыворотке крови уменьшалось до ≤ 2 степени тяжести в 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 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.	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 лечение	Развитие синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, включая случаи с летальным исходом, были отмечены у пациентов, которые получали или недавно получили лечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Версия 1.0) (Версия 1.0 №4210454)

Старая редакция	Новая редакция
клофарабином и другими препаратами (например, аллопуринолом или антибактериальными препаратами), которые, как известно, могут вызывать эти синдромы. Также отмечались другие состояния, сопровождавшиеся симптомами эксфолиации.	клофарабином и другими препаратами (например, аллопуринолом или антибактериальными препаратами), которые, как известно, могут вызывать эти синдромы. Также известны случаи развития других эксфолиативных дерматитов.
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, а также лизис опухоли, сопровождающийся гиперурикемией (см. раздел «Особые указания»).	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 одного пациента детского возраста развитие острой почечной недостаточности было связано с применением клофарабина.	Острая почечная недостаточность 3 или 4 степени тяжести, не связанная с приемом клофарабина, отмечалась у 5 пациентов детского возраста. У одного пациента детского возраста развитие острой почечной недостаточности было связано с применением клофарабина.
У 13% пациентов детского возраста отмечалось развитие гематурии.	У 13% пациентов детского возраста отмечалось развитие гематурии.
дисфункцОсобые указания	**Особые указания**
Препарат Эвольтра представляет собой мощный противоопухолевый препарат с потенциально значимыми гематологическими и негематологическими	Препарат Эвольтра представляет собой мощный противоопухолевый препарат с потенциально значимыми гематологическими и негематологическими

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Версия ЛП-002284-210454)

Старая редакция	Новая редакция
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 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. ***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.	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 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. ***Подавление функции костного мозга*** Следует ожидать подавление функции костного мозга, которое, как правило, является обратимым и дозозависимым. На фоне применения клофарабина наблюдали случаи тяжелого угнетения функции костного мозга, включая нейтропению, анемию и тромбоцитопению, которые могут сохраняться длительное время. Имеются сообщения о случаях кровотечений, в том числе внутричерепных, желудочно-кишечных и легочных, которые могут

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Версия 1.1(2)№4210454)

Старая редакция	Новая редакция
	привести к летальному исходу. Большинство из этих реакций возникали на фоне тромбоцитопении.
Кроме того, в клинических исследованиях в начале лечения у большинства пациентов имелись гематологические нарушения, являющиеся проявлениями лейкоза. Вследствие уже существующего 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.	Кроме того, в клинических исследованиях в начале лечения у большинства пациентов имелись гематологические нарушения, являющиеся проявлениями лейкоза. Вследствие уже существующего ослабления иммунитета и стойкой нейтропении, которая может развиваться при лечении клофарабином, пациенты имеют риск развития тяжелых оппортунистических инфекций, в том числе, сепсиса с потенциально летальным исходом. Пациентов следует постоянно наблюдать на предмет наличия признаков и симптомов инфекции и проводить соответствующую терапию.
Развитие энтероколита	***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 симптомов и признаков 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, кровотечение или сепсис, которые могут иметь летальный исход. Поэтому пациентов следует наблюдать для своевременного выявления симптомов и признаков

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319

Старая редакция	Новая редакция
	энтероколита.
Развитие синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза	***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	***Развитие синдрома системной воспалительной реакции***
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, артериальная гипотензия, отек легких), которые могут привести к развитию синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), синдрома повышенной проницаемости капилляров и/или органной дисфункции.	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, 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	• В случае ожидания развития гиперурикемии (возникающей при синдроме лизиса опухоли) необходимо рассмотреть вопрос о

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Версия 1.0 от 20.02.2023)

Старая редакция	Новая редакция
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.	профилактическом применении аллопуринола. • Пациентам необходимо внутривенное введение жидкостей в течение всего 5-дневного периода лечения клофарабином для уменьшения симптомов 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.
При появлении ранних признаков ССВР, синдрома повышенной проницаемости капилляров или выраженной органной дисфункции следует немедленно прекратить введение клофарабина и начать лечение этих тяжелых осложнений.	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	***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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Версия 1.0) № 4210454

Старая редакция	Новая редакция
получающие лекарственные препараты, влияющие на артериальное давление или функцию сердца, должны находиться под постоянным медицинским контролем во время терапии клофарабином.	получающие лекарственные препараты, влияющие на артериальное давление или функцию сердца, должны находиться под постоянным медицинским контролем во время терапии клофарабином.
Почечная недостаточность	***Почечная недостаточность***
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 выводящихся путем секреции в почечных канальцах, особенно в течение 5 дней введения клофарабина (см. раздел «Взаимодействие с другими	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 выводящихся путем секреции в почечных канальцах, особенно в течение 5 дней введения клофарабина (см. раздел «Взаимодействие с другими

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Редакция № 4 к ЛП-002238-110119)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	***Рвота и диарея***
У пациентов, получающих клофарабин, может наблюдаться рвота и диарея, поэтому пациентов необходимо предупредить о соответствующих мерах для профилактики обезвоживания. 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.	У пациентов, получающих клофарабин, может наблюдаться рвота и диарея, поэтому пациентов необходимо предупредить о соответствующих мерах для профилактики обезвоживания. 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	***Печеночная недостаточность***
Отсутствует опыт применения клофарабина у пациентов с нарушениями функции печени (при концентрации билирубина сыворотки крови > 1,5 × ВГН в сочетании с	Отсутствует опыт применения клофарабина у пациентов с нарушениями функции печени (при концентрации билирубина сыворотки крови > 1,5 × ВГН в сочетании с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Вкладыш МЗ № 421[illegible])

Старая редакция	Новая редакция
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 препаратов.	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 препаратов.
Коррекция дозы при гематологической и негематологической токсичности	***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 наблюдается гематологическая токсичность в виде нейтропении 4 степени тяжести (АЧН < 0,5 × 10^9/л) продолжительностью ≥ 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	***Гепатотоксические осложнения***
У пациентов, перенесших ранее трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, может быть выше риск	У пациентов, перенесших ранее трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, может быть выше риск

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319

Старая редакция	Новая редакция
гепатотоксичности в виде 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 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	гепатотоксичности в виде 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Версия 1.0 от 20.02.2023 (ЛП-002384-ПИ-РЕД-4))

Старая редакция	Новая редакция
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. ***Правила обращения с препаратом*** 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.	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. ***Правила обращения с препаратом*** 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:	**Претензии потребителей направлять по адресу в России:**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3319
(Версия ЛП-МЗ-№4210454)

Старая редакция	Новая редакция
АО «Санофи Россия» 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Телефон: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11.	АО «Санофи Россия». 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Телефон: (495) 721-14-00.

Менеджер по регистрации К.С. Ступина