

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Атрианс®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Атрианс®

Международное непатентованное или группировочное наименование:
неларабин.

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Состав:

Состав на 1 мл раствора для инфузий:

действующее вещество: неларабин 5 мг; *вспомогательные вещества:* натрия хлорид, 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной или 0,1 М раствор натрия гидроксида, вода для инъекций.

Описание: прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги пурина.

Код АТХ: L01BB07.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Неларабин является пролекарством аналога дезоксигуанозина 9-β-D-арабинофуранозилгуанина (ара-Г). Под действием аденозиндезаминазы неларабин быстро деметилируется до ара-Г, и затем в результате внутриклеточного фосфорилирования под воздействием дезоксигуанозинкиназы (dGK) и дезоксицитидин-киназы (dCK), образуется его 5-монофосфат, а далее — активный ара-гуанозинтрифосфат (ара-ГТФ). В результате накопления ара-ГТФ в бластных клетках при лейкозе он конкурентно встраивается в цепь ДНК, что вызывает подавление синтеза ДНК и,

следовательно, гибель клетки. В цитотоксический эффект неларабина могут вносить вклад и другие механизмы. *In vitro* было показано, что Т-клетки более чувствительны к цитотоксическим эффектам неларабина по сравнению с В-клетками.

Клиническая эффективность

Безопасность и эффективность неларабина была изучена в открытом исследовании у 39 взрослых с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом или Т-клеточной лимфобластной лимфомой; у 28 из данных пациентов заболевание носило рецидивирующий характер с резистентностью к 2 предшествующим курсам индукционной терапии, возраст данных пациентов составлял от 16 до 65 лет (средний возраст – 34 года). Неларабин вводили внутривенно (в/в) в суточной дозе 1500 мг/м² в течение 2 часов в 1, 3 и 5 дни 21-дневного цикла. У 5 из 28 пациентов (95% ДИ: 6-37%), получавших неларабин, достигнут полный ответ (количество бластов в костном мозге $\leq 5\%$, отсутствие других признаков заболевания, полное восстановление количественных показателей форменных элементов периферической крови). У 6 пациентов (95% ДИ: 8-41%) достигнут полный ответ с/без гематологического восстановления. Период времени до достижения полного ответа по обеим классификациям составил 2,9-11,7 недель. Продолжительность ответа (по обеим классификациям ответа (n=5)) составила 15-195+ недель, медиана общей выживаемости – 20,6 недель (95% ДИ: 10,4-36,4), выживаемость в течение 1 года – 29% (95% ДИ: 12-45%).

Исследования в педиатрии

В открытом многоцентровом исследовании у 151 пациента с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом или Т-клеточной лимфобластной лимфомой в возрасте младше 21 года неларабин вводили в/в в течение 1 часа на протяжении 5 последовательных дней; у 149 из указанных пациентов

заболевание носило рецидивирующий или рефрактерный характер. У 84 пациентов (39 из которых с 2 или более курсами индукционной терапии в анамнезе, и 31 – с 1 курсом индукционной терапии в анамнезе) неларабин вводили в/в в течение 1 часа в дозе 650 мг/м² ежедневно на протяжении 5 последовательных дней с повторными курсами каждый 21 день. У 5 (13%, 95% ДИ: 4-27%) из 39 пациентов, ранее получивших 2 и более курсов индукционной терапии, достигнут полный ответ (количество бластов в костном мозге $\leq 5\%$, отсутствие других признаков заболевания, полное восстановление количественных показателей форменных элементов периферической крови), и у 9 пациентов (23%, 95% ДИ: 11-39%) достигнут полный ответ с/без полного гематологического восстановления. Продолжительность обоих видов ответа составляла 4,7-36,4 недели, медиана общей выживаемости – 13,1 недели (95% ДИ: 8,7-17,4), выживаемость в течение 1 года – 14% (95% ДИ: 3-26%).

У 13 (42%) из 31 пациента, получивших 1 предшествующий курс индукционной терапии, достигнут полный ответ. Из 31 вышеуказанного пациента, у 9 пациентов заболевание носило рефрактерный характер (не было достигнуто ответа на 1 предшествующий курс индукционной терапии). У 4 (44%) из 9 пациентов с рефрактерным заболеванием на терапии неларабином был достигнут полный ответ.

Фармакокинетика

Фармакокинетика неларабина и ара-Г охарактеризована у взрослых пациентов и пациентов в возрасте младше 18 лет с рефрактерным лейкозом или лимфомой.

Всасывание

Взрослые

Максимальная концентрация ($C_{\max}$) ара-Г в плазме крови достигается по

окончанию инфузии неларабина, и в среднем выше, чем $C_{\max}$ неларабина, что предполагает быструю и интенсивную трансформацию пролекарства в лекарство. После двухчасовой инфузии неларабина в дозе 1500 мг/м² взрослым пациентам средние значения $C_{\max}$ неларабина и ара-Г составляли 13,9 мкмоль и 115 мкмоль соответственно. Средние значения площадей под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) неларабина и ара-Г составляли 13,5 мкмоль/ч и 571 мкмоль/ч соответственно после инфузии 1500 мг/м². Внутриклеточная $C_{\max}$ для ара-ГТФ достигается через 3–25 часов в первые сутки курсового лечения. Средние внутриклеточные значения $C_{\max}$ и AUC ара-ГТФ составляли 95,6 мкмоль и 2214 мкмоль/ч для указанной дозы.

Дети

После инфузии в течение 1 часа в дозе 400 или 650 мг/м² у 6 пациентов средняя (%CV) $C_{\max}$ и AUC_{inf} неларабина в плазме крови в пересчете на дозу 650 мг/м² составляли соответственно 45,0 мкмоль (40%) и 38,0 мкмоль/час (39%), средние $C_{\max}$ и AUC_{inf} для ара-Г – соответственно 60,1 мкмоль (17%) и 212 мкмоль/час (18%).

Распределение

Неларабин и ара-Г экстенсивно распределяются в организме исходя из объединенных фармакокинетических данных, полученных в исследованиях I фазы при применении препарата в дозе 104-2900 мг/м². Объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) у взрослых и детей составлял соответственно 115 л/м² (159%) и 89,4 л/м² (278%). Кажущийся объем распределения (V_{ss}/F) ара-Г в равновесном состоянии составляет 44,8 л/м² и 32,1 л/м² у взрослых и детей соответственно.

Связывание неларабина и ара-Г с белками плазмы крови незначительно и составляет менее 25%, для обоих компонентов оно не зависит от концентрации указанных веществ в диапазоне до 600 мкмоль.

Не отмечено кумуляции ни неларабина, ни ара-Г, в том числе при схеме введения «1, 3, 5 сутки».

Внутриклеточные концентрации ара-ГТФ в лимфобластах поддавались количественному определению в течение продолжительного периода после инфузии неларабина. Отмечена кумуляция ара-ГТФ внутри клеток при повторных инфузиях неларабина по схеме «1, 3, 5» с увеличением значений $C_{\max}$ и $AUC_{(0-t)}$ на третий день лечения приблизительно на 50% и 30% соответственно по сравнению с аналогичными показателями для первого дня курса.

Метаболизм

Основным путем биотрансформации неларабина является О-деметилование аденозиндезаминазой с образованием ара-Г, далее метаболизирующегося до гуанина. Кроме того, неларабин частично гидролизуетсся до метилгуанина, который затем подвергается О-деметилрованию с образованием гуанина. На следующем этапе происходит N-дезаминирование гуанина с образованием ксантина и его окислением до мочевой кислоты.

Выведение

Неларабин и ара-Г быстро выводятся из плазмы крови, период полувыведения составляет 30 минут и 3 часа соответственно. Указанные данные получены при применении неларабина в дозе 1500 мг/м² у взрослых пациентов и 650 мг/м² у детей с рефрактерным лейкозом или лимфомой.

По объединенным фармакокинетическим данным, полученным в исследованиях I фазы, клиренс неларабина при введении в дозах от 104 до 2900 мг/м² у взрослых и детей составлял соответственно 138 л/ч/м² (104%) и 125 л/ч/м² (214%) в день 1 (n=65 взрослых, n=21 детей). Кажущийся клиренс ара-Г сравним в обеих возрастных группах и составляет 9,5 л/ч/м² (35%) у взрослых и 10,8 л/ч/м² (36%) у детей в день 1.

Неларабин и ара-Г выводятся частично почками. У 28 взрослых пациентов среднее количество, выведенное почками, составляло для неларабина и ара-Г соответственно 5,3% и 23,2% от введенной дозы в течение 24 ч после инфузии неларабина в день 1. У 21 взрослого пациента почечный клиренс составлял в среднем 9,0 л/ч/м² (151%) для неларабина и 2,6 л/ч/м² для ара-Г.

Поскольку период действия внутриклеточного ара-ГТФ увеличен, точно оценить период его полувыведения не представляется возможным.

Особые группы пациентов

Дети

Получено ограниченное количество данных по показателям фармакокинетики у детей младше 4 лет. Объединенные фармакокинетические данные, полученные в исследованиях I фазы при применении неларабина в дозах 104-2900 мг/м², указывают, что клиренс и V_{ss} сравнимы в обеих возрастных группах. Более подробные данные по фармакокинетики неларабина у детей указаны в других разделах.

Пожилые (65 лет и старше)

Возраст не влияет на фармакокинетические параметры неларабина и ара-Г. Ухудшение функции почек, что чаще встречается в пожилом возрасте, может замедлять клиренс ара-Г.

Пол

Пол не влияет на фармакокинетические параметры неларабина и ара-Г. У взрослых пациентов женского пола средние значения C_{max} и AUC внутриклеточного ара-ГТФ были в 2-3 раза больше по сравнению с теми же показателями у мужчин. В клинических исследованиях не отмечено различий в эффективности и безопасности у представителей обоих полов.

Раса/этническая принадлежность

Специальных исследований влияния расы на фармакокинетические

параметры неларабина и ара-Г не проводилось. По данным перекрестного фармакокинетического/фармакодинамического анализа, раса не влияет на фармакокинетические параметры неларабина, ара-Г и внутриклеточного ара-ГТФ.

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетические данные неларабина и ара-Г у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, получающих гемодиализ, не изучены. Неларабин в незначительной степени выделяется почками (5-10% введенной дозы), тогда как ара-Г выделяется почками в большей степени (20-30% введенной дозы). В клинические исследования включались пациенты с клиренсом креатинина выше 80 мл/мин, с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) и средней (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) степеней. Средний кажущийся клиренс ара-Г на 7% ниже у пациентов с нарушением функции почек легкой степени, чем у пациентов с нормальными показателями функции почек. Различий в эффективности и безопасности препарата не отмечено. Нет данных по подбору дозы у пациентов с клиренсом креатинина ≤ 50 мл/мин.

Показания к применению

- Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз
- Т-клеточная лимфобластная лимфома

у пациентов с рефрактерным или рецидивирующим заболеванием после минимум 2 курсов химиотерапии.

В связи с малым числом пациентов с вышеперечисленными заболеваниями данные в поддержку показаний ограничены.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Беременность, резюме рисков

Нет данных по применению препарата во время беременности. Неларабин может оказывать неблагоприятное влияние на плод. В доклинических исследованиях получены данные об увеличении частоты врожденных пороков развития и нарушений развития у животных после применения препарата во время беременности по сравнению с контрольными животными. Неизвестно влияние неларабина при его применении во время беременности у человека. В случае применения препарата во время беременности или при наступлении беременности на фоне применения препарата следует проинформировать пациентку о потенциальном риске для плода.

Данные доклинических исследований

Отмечалось увеличение частоты врожденных пороков развития, нарушения развития плода и вариаций развития после 8-часовой в/в инфузии у кроликов в суточной дозе, равной или превышающей 354 мг/м² (приблизительно 24% от дозы для взрослых пациентов при расчете на основании площади поверхности тела), в 7–19 дни гестации по сравнению с контрольными животными. У кроликов отмечено отсутствие первых пальцев после в/в введения препарата в суточной дозе равной или превышающей 1,180 мг/м² (приблизительно 79% от дозы для взрослых пациентов). У кроликов, получавших препарат в/в в суточной дозе, равной или превышающей 3540 мг/м² (примерно вдвое больше дозы для взрослых пациентов), отмечены расщелина твердого неба, уменьшение прибавки массы тела у беременных самок и уменьшение массы

тела плода. При применении во всех дозах отмечены такие явления как отсутствие желчного пузыря, отсутствие добавочных долей легкого, сращение или добавочные сегменты грудины и задержка костного созревания. При применении неларабина не отмечено влияния на количество желтых тел, мест имплантации, живорожденных и мертворожденных плодов, соотношение полов в потомстве и преимплантационных потерь.

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли неларабин или ара-Г в молоко человека. В связи с тем, что многие лекарственные средства выделяются с молоком, а также учитывая риск неблагоприятного влияния неларабина на младенца, получающего грудное молоко, женщинам, получающим терапию препаратом, рекомендовано отказаться от грудного вскармливания.

Пациенты и пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом

Контрацепция

Как и в случае с другими цитотоксическими химиотерапевтическими препаратами, следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом у любого из партнеров, а также в течение минимум 3 месяцев после его окончания.

Мужчинам, получающим лечение неларабином, и их половым партнерам (беременным, женщинам, вероятность беременности у которых не исключена, или женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом) необходимо использовать презерватив в течение всего периода лечения, а также в течение 3 месяцев после окончания терапии препаратом.

Фертильность

Неизвестно влияние неларабина на фертильность у человека. Исследований влияния неларабина на фертильность у животных не проводилось. Однако, в семенниках и яичниках обезьян, получавших неларабин в/в в суточных дозах

до 480 мг/м² (приблизительно 32% от дозы для взрослых пациентов при расчете на основании площади поверхности тела) последовательно в течение 30 дней, нежелательных эффектов не зарегистрировано.

Способ применения и дозы

Препарат следует вводить только под контролем врача, имеющего опыт применения цитотоксических препаратов.

На фоне терапии препаратом необходимо регулярно контролировать показатели общего анализа крови, включая подсчет тромбоцитов.

Взрослые и подростки (16 лет и старше)

Рекомендуемая доза составляет 1500 мг/м² в/в в течение 2 ч в дни 1, 3 и 5 с повторным курсом каждый 21 день.

Дети и подростки (до 16 лет)

Рекомендуемая доза составляет 650 мг/м² в/в в течение 1 ч последовательно 5 дней (дни 1–5) с повторным курсом каждый 21 день.

В клинических исследованиях у пациентов в возрасте от 16 лет до 21 года препарат применяли в дозах 650 мг/м² и 1500 мг/м², при этом безопасность и эффективность были схожими при обоих режимах дозирования. При применении препарата у пациентов данной возрастной группы соответствующий режим дозирования устанавливает лечащий врач.

Коррекция дозы

Применение неларабина должно быть прекращено при первых признаках нейротоксичности второй степени тяжести и выше согласно стандартным терминологическим критериям оценки нежелательных явлений Национального института онкологии США, NCI CTCAE. Увеличение интервалов между дозированием может рассматриваться в качестве альтернативы при развитии других токсических проявлений, включая гематологическую токсичность.

Пациенты с нарушением функции почек

Применение препарата у пациентов с нарушением функции почек не изучено. Неларабин и ара-Г частично выводятся почками. Недостаточно данных для формирования рекомендаций по коррекции режима дозирования у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин. При применении препарата у пациентов данной категории необходимо тщательное наблюдение для выявления возможных явлений токсичности.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени не изучено. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов данной категории.

Пожилые пациенты

В клинических исследованиях участвовало недостаточное количество пациентов старше 65 лет для определения возможных различий в ответе на терапию по сравнению с более молодыми пациентами.

Метод введения

Препарат предназначен только для в/в введения без предварительного разведения. Необходимую дозу неларабина необходимо набрать в инфузионный мешок из поливинилхлорида или этилвинилацетата или стеклянный контейнер, инфузию проводят в течение 1 часа у детей и 2 часов у взрослых.

Побочное действие

Профиль безопасности неларабина оценивали в регистрационных клинических исследованиях у 103 взрослых (в дозе 1500 мг/м²) и 84 детей (в дозе 650 мг/м²). Наиболее частыми нежелательными явлениями были: повышенная утомляемость, желудочно-кишечные расстройства, гематологические нарушения, респираторные нарушения, нарушения со

стороны нервной системы (сомноленция, периферические неврологические нарушения (чувствительные и двигательные), головокружение, гипестезия, парестезия, головная боль) и повышение температуры тела.

Данные по частоте встречаемости нежелательных реакций (НР), представленные ниже, перечислены в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата.

<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	
Очень часто:	инфекции, включая сепсис, бактериемию, пневмонию, грибковые инфекции.
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	
Часто:	синдром лизиса опухоли (взрослые).
<i>Нарушения обмена веществ и питания</i>	
Очень часто:	гипокалиемия (дети).
Часто:	гипокалиемия (взрослые), гипокальциемия, гипوماгнемия, гипогликемия (дети), анорексия (взрослые).
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто:	фебрильная нейтропения (взрослые), нейтропения, лейкопения (дети), тромбоцитопения, анемия.
Часто:	фебрильная нейтропения (дети), лейкопения (взрослые).
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	

Часто:	артериальная гипотензия (взрослые).
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Очень часто:	одышка (дети), кашель (взрослые).
Часто:	плевральный выпот (взрослые), дистанционные хрипы (взрослые).
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Очень часто:	<i>взрослые:</i> диарея, тошнота, рвота, запор.
Часто:	<i>взрослые:</i> стоматит, боль в животе; <i>дети:</i> диарея, стоматит, тошнота, рвота, запор.
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Очень часто:	<i>дети:</i> увеличение активности «печеночных» трансаминаз.
Часто:	гипербилирубинемия, <i>взрослые:</i> повышение активности аспартат-аминотрансферазы.
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Очень часто:	<i>взрослые:</i> миалгия.
Часто:	<i>взрослые:</i> мышечная слабость, боль в спине, артралгия, боль в конечностях; <i>дети:</i> артралгия, боль в конечностях.
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Очень часто:	<i>взрослые:</i> отеки, периферические отеки, повышение температуры тела, боль, повышенная утомляемость, астения.

Часто:	<i>взрослые:</i> нарушение походки, <i>дети:</i> повышение температуры тела, утомляемость, астения.
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Часто:	затуманенность зрения (взрослые).
<i>Нарушения психики</i>	
Часто:	спутанность сознания.
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто:	<i>взрослые:</i> головокружение, гипестезия, парестезия, сомноленция, периферические неврологические нарушения (моторные и сенсорные), головная боль; <i>дети:</i> периферические неврологические нарушения (моторные и сенсорные), головная боль.
Часто:	<i>взрослые:</i> амнезия, дисгевзия, нарушение контроля равновесия тела, судороги (включая судороги, эпилептический статус, большой эпилептический приступ), атаксия, тремор; <i>дети:</i> сомноленция, гипестезия, парестезия, судороги (включая судороги, эпилептический статус, большой эпилептический приступ), тремор, атаксия.
<i>Нарушения со стороны почек</i>	
Часто:	увеличение концентрации креатинина в крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции и инвазии

Получены сообщения об оппортунистических инфекциях, в некоторых случаях с летальным исходом. Зарегистрирован один случай

прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, подтвержденной биопсией, у взрослого.

Нарушения со стороны нервной системы

Получены сообщения о случаях, которые были ассоциированы с демиелинизацией, восходящей периферической невропатией, сходными по проявлениям с синдромом Гийена-Барре (Guillain-Barré). Зарегистрирован один случай эпилептического статуса у пациента детского возраста с летальным исходом.

Доброкачественные и злокачественные новообразования (включая кисты и полипы)

По данным исследований Национального института онкологии США при применении неларабина в программе специального доступа к препарату (694 пациентов) и по данным первой фазы клинического исследования (181 пациент) выявлено 7 случаев синдрома лизиса опухоли (см. раздел «Особые указания»).

Данные пострегистрационного наблюдения

При применении препарата в пострегистрационном периоде отмечены такие явления как рабдомиолиз и увеличение активности креатинфосфокиназы в крови. Данные получены путем сбора спонтанных сообщений, а также зарегистрированы как серьезные нежелательные явления в ходе продолжающихся исследований.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

В клинических исследованиях препарат вводили в/в детям в дозах до 75 мг/кг (приблизительно 2250 мг/м²) ежедневно в течение 5 дней, или в дозах до 60

мг/кг (приблизительно 2400 мг/м²) 5 взрослым в течение 5 дней, и далее еще 2 взрослым препарат вводили в дозах до 2900 мг/кг в дни 1, 3 и 5.

Симптомы и признаки

Предположительно передозировка препаратом сопровождается симптомами тяжелой нейротоксичности (включая паралич и кому), миелосупрессией и возможным летальным исходом. При применении в дозах 2200 мг/м² в дни 1, 3 и 5 21-дневного курса терапии у 2 пациентов развилась восходящая сенсорная невропатия 3 степени. По данным магниторезонансного исследования у 2 пациентов диагностированы признаки, соответствующие процессу демиелинизации шейного отдела спинного мозга.

Лечение

Не существует специфического антидота.

Показана симптоматическая терапия в соответствии с надлежащей клинической практикой. Гемодиализ не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Неларабин и ара-Г в концентрациях до 100 мкмоль значительно не подавляют активность основных изоферментов цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4) *in vitro*. Одновременное применение неларабина с ингибиторами аденозиндезаминазы (АДА), такими как пентостатин, не рекомендовано. Одновременное применение данных препаратов может приводить к уменьшению эффективности неларабина и/или изменению профиля безопасности обоих препаратов.

Особые указания

Неларабин является активным цитотоксическим препаратом. Применение препарата возможно только под контролем врача, имеющего опыт работы с цитотоксическими препаратами.

Неврологические нежелательные явления

При применении препарата отмечено развитие тяжелых неврологических реакций, которые включали: изменение сознания, в том числе тяжелую сомноленцию, спутанность сознания и кому, реакции со стороны центральной нервной системы, в том числе судороги, атаксию и эпилептический статус, периферическую невропатию, включая гипестезию от онемения и парестезии до моторной слабости и паралича. Зарегистрированы также реакции, ассоциированные с демиелинизацией, и восходящими периферическими невропатиями, сходными по проявлениям с синдромом Гийена-Барре (Guillain-Barré).

Нейротоксичность является дозолимитирующим фактором неларабина. Полное восстановление при прекращении применения препарата отмечено не во всех случаях. В связи с вышесказанным следует тщательно контролировать неврологический статус пациента, и при первых признаках нейротоксичности 2 степени и выше согласно NCI CTCAE применение препарата должно быть прекращено.

К группе риска развития нейротоксических проявлений потенциально относятся пациенты, получающие или ранее получавшие химиотерапию интратекально или с краниоспинальной лучевой терапией в анамнезе, в связи с чем не рекомендовано одновременное проведение интратекальной терапии или краниоспинальной лучевой терапии.

Вакцинация

Иммунизация живыми вакцинами потенциально может приводить к развитию инфекции у иммунокомпрометированных пациентов. В связи с вышесказанным проведение вакцинации живыми вакцинами не рекомендовано.

Гематологические нежелательные явления

Лейкопения, тромбоцитопения, анемия и нейтропения (включая фебрильную нейтропению) ассоциированы с лечением неларабином. Следует регулярно контролировать показатели развернутого клинического анализа крови, включая количество тромбоцитов.

Пациентам, получающим терапию неларабином, следует проводить в/в гидратацию в соответствии со стандартной медицинской практикой контроля гиперурекимии у пациентов с риском развития синдрома лизиса опухоли. У пациентов с риском развития гиперурекимии следует рассмотреть возможность применения аллопуринола.

Особые группы пациентов

Пациенты старше 65 лет

Недостаточно данных о применении неларабина у пожилых пациентов (65 лет и старше) для определения возможных различий в ответе на терапию по сравнению с более молодыми пациентами.

По данным исследовательского анализа возраст 65 лет и старше был ассоциирован с увеличением риска развития неврологических нежелательных явлений.

Канцерогенность и мутагенность

Исследования канцерогенности и мутагенности неларабина не проводились, однако известно, что неларабин оказывает генотоксическое действие у млекопитающих.

Содержание натрия

Препарат содержит натрий в количестве 1,725 мг/мл, что необходимо учитывать у пациентов с контролируемым потреблением натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Поскольку неларабин вызывает сонливость, продолжающуюся в течение

нескольких дней после инфузии, следует учитывать общее клиническое состояние пациента и возможное развитие нежелательных явлений при оценке способности к управлению транспортными средствами и работе с механизмами, требующей быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 5 мг/мл.

По 50 мл во флаконе из стекла типа I, укупоренном пробкой из бромбутиловой резины и обкатанном алюминиевым колпачком с отщелкивающейся пластиковой крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Держатель РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения.

Производство готовой лекарственной формы, первичная упаковка, вторичная/потребительская упаковка:

ФАРЕВА Унтерах Гмбх, Мондзеештрассе 11, 4866 Унтерах-ам-Аттерзее, Австрия.

Выпускающий контроль качества:

Новартис Фармасьютика С.А., Гран Виа де лес Кортс Каталанес, 764, 08013

Барселона, Испания

или

ФАРЕВА Унтерах Гмбх, Мондзеештрассе 11, 4866 Унтерах-ам-Аттерзее,
Австрия.

Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

телефон: (495) 660 75 09, факс: (495) 660 75 10.