

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Атрианс, 5 мг/мл, раствор для инфузий.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: неларабин.

1 мл раствора содержит 5 мг неларабина.

1 флакон объемом 50 мл содержит 250 мг неларабина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

Прозрачный бесцветный раствор.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. 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.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

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.

### Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 1500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (в/в) в течение 2 ч в дни 1, 3 и 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/м<sup>2</sup> и 1500 мг/м<sup>2</sup>, 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.

### Особые группы пациентов

#### *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.

#### *Пациенты пожилого возраста*

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

## Дети

### *Подростки (16 лет и старше)*

Режим дозирования для подростков от 16 лет не отличается от режима дозирования для взрослых. В клинических исследованиях у пациентов в возрасте от 16 лет до 21 года препарат применяли в дозах 650 мг/м<sup>2</sup> и 1500 мг/м<sup>2</sup>, 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.

### *Дети и подростки (до 16 лет)*

Рекомендуемая доза составляет 650 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 1 ч последовательно 5 дней (дни 1–5) с повторным курсом каждый 21 день.

## Способ применения

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.

## **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к неларабину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

## **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

**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.

#### Вспомогательные вещества

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

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

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.

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Контрацепция у мужчин и женщин

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.

#### Беременность

Применение препарата во время беременности противопоказано.

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 (см. раздел 5.3). 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.

#### Лактация

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

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.

#### 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/м<sup>2</sup> (приблизительно 32% от дозы для взрослых пациентов при расчете на основании площади поверхности тела) последовательно в течение 30 дней, нежелательных эффектов не зарегистрировано.

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

### **4.8. Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности неларабина оценивали в регистрационных клинических исследованиях у 103 взрослых (в дозе 1500 мг/м<sup>2</sup>) и 84 детей (в дозе 650 мг/м<sup>2</sup>). 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.

#### Табличное резюме нежелательных реакций

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.

|                                                                                                          |                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Инфекции и инвазии</i></b>                                                                         |                                                                                                   |
| Очень часто:                                                                                             | инфекции, включая сепсис, бактериемию, пневмонию, грибковые инфекции.                             |
| <b><i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i></b> |                                                                                                   |
| Часто:                                                                                                   | синдром лизиса опухоли (взрослые).                                                                |
| <b><i>Нарушения метаболизма и питания</i></b>                                                            |                                                                                                   |
| Очень часто:                                                                                             | гипокалиемия (дети).                                                                              |
| Часто:                                                                                                   | гипокалиемия (взрослые), гипокальциемия, гипомagnesия, гипогликемия (дети), анорексия (взрослые). |
| <b><i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i></b>                                         |                                                                                                   |

|                                                                                              |                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Очень часто:                                                                                 | фебрильная нейтропения (взрослые), нейтропения, лейкопения (дети), тромбоцитопения, анемия.                                         |
| Часто:                                                                                       | фебрильная нейтропения (дети), лейкопения (взрослые).                                                                               |
| <b><i>Нарушения со стороны сосудов</i></b>                                                   |                                                                                                                                     |
| Часто:                                                                                       | артериальная гипотензия (взрослые).                                                                                                 |
| <b><i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i></b> |                                                                                                                                     |
| Очень часто:                                                                                 | одышка (дети), кашель (взрослые).                                                                                                   |
| Часто:                                                                                       | плевральный выпот (взрослые), дистанционные хрипы (взрослые).                                                                       |
| <b><i>Желудочно-кишечные нарушения</i></b>                                                   |                                                                                                                                     |
| 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.                                     |
| <b><i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i></b>                             |                                                                                                                                     |
| Очень часто:                                                                                 | <i>дети:</i> увеличение активности «печеночных» трансаминаз.                                                                        |
| Часто:                                                                                       | гипербилирубинемия, <i>взрослые:</i> повышение активности аспартат-аминотрансферазы.                                                |
| <b><i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i></b>                |                                                                                                                                     |
| Очень часто:                                                                                 | <i>взрослые:</i> миалгия.                                                                                                           |
| Часто:                                                                                       | <i>взрослые:</i> мышечная слабость, боль в спине, артралгия, боль в конечностях;<br><br><i>дети:</i> артралгия, боль в конечностях. |

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Общие нарушения и реакции в месте введения</b>       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Очень часто:                                            | <i>взрослые:</i> отеки, периферические отеки, повышение температуры тела, боль, повышенная утомляемость, астения.                                                                                                                                                                                                                           |
| Часто:                                                  | <i>взрослые:</i> нарушение походки;<br><br><i>дети:</i> повышение температуры тела, утомляемость, астения.                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Нарушение со стороны органа зрения</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Часто:                                                  | затуманенность зрения (взрослые).                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Психические нарушения</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Часто:                                                  | спутанность сознания.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Нарушения со стороны нервной системы</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Очень часто:                                            | <i>взрослые:</i> головокружение, гипестезия, парестезия, сомноленция, периферические неврологические нарушения (моторные и сенсорные), головная боль;<br><br><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;<br><br><i>дети:</i> сомноленция, гипестезия, парестезия, судороги (включая судороги, эпилептический статус, большой эпилептический приступ), тремор, атаксия. |
| <b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 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 4.4).

#### *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.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

#### 4.9. Передозировка

В клинических исследованиях препарат вводили в/в детям в дозах до 75 мг/кг (приблизительно 2250 мг/м<sup>2</sup>) ежедневно в течение 5 дней, или в дозах до 60 мг/кг (приблизительно 2400 мг/м<sup>2</sup>) 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

Предположительно передозировка препаратом сопровождается симптомами тяжелой нейротоксичности (включая паралич и кому), миелосупрессией и возможным летальным исходом. При применении в дозах 2200 мг/м<sup>2</sup> 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.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги пурина.

Код АТХ: L01BB07.

##### Механизм действия

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 дезоксигуанозин-киназы (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 в/в в суточной дозе 1500 мг/м<sup>2</sup> 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 ≤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/м<sup>2</sup> 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.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

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

### Абсорбция

#### *Взрослые*

Максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) ара-Г в плазме крови достигается по окончании 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/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup>. 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/м<sup>2</sup> у 6 пациентов средняя (%CV)  $C_{\max}$  и AUC<sub>inf</sub> неларабина в плазме крови в пересчете на дозу 650 мг/м<sup>2</sup> составляли

соответственно 45,0 мкмоль (40%) и 38,0 мкмоль/час (39%), средние  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-t}$  для ара-Г – соответственно 60,1 мкмоль (17%) и 212 мкмоль/час (18%).

### Распределение

Неларабин и ара-Г экстенсивно распределяется в организме исходя из объединенных фармакокинетических данных, полученных в исследованиях I фазы при применении препарата в дозе 104-2900 мг/м<sup>2</sup>. Объем распределения в равновесном состоянии ( $V_{ss}$ ) у взрослых и детей составлял соответственно 115 л/м<sup>2</sup> (159%) и 89,4 л/м<sup>2</sup> (278%). Кажущийся объем распределения ( $V_{ss}/F$ ) ара-Г в равновесном состоянии составляет 44,8 л/м<sup>2</sup> и 32,1 л/м<sup>2</sup> 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 лимфоцитах 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.

### Биотрансформация

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

### Элиминация

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/м<sup>2</sup> у взрослых пациентов и 650 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> у взрослых и детей составлял соответственно 138 л/ч/м<sup>2</sup> (104%) и 125 л/ч/м<sup>2</sup> (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/м<sup>2</sup> (35%) у взрослых и 10,8 л/ч/м<sup>2</sup> (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/м<sup>2</sup> (151%) для неларабина и 2,6 л/ч/м<sup>2</sup> для ара-Г.

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

#### Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

##### *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/м<sup>2</sup>, указывают, что клиренс и V<sub>ss</sub> сравнимы в обеих возрастных группах. Более подробные данные по фармакокинетике 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<sub>max</sub> 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  $\leq 50$  мл/мин.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

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/м<sup>2</sup> (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/м<sup>2</sup> (приблизительно 79% от дозы для взрослых пациентов). У кроликов, получавших препарат в/в в суточной дозе, равной или превышающей 3540 мг/м<sup>2</sup> (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.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

- натрия хлорид,
- 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной (для коррекции pH) или
- 0,1 М раствор натрия гидроксида (для коррекции pH),
- вода для инъекций.

#### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

#### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

#### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

#### **6.5. Характер и содержание упаковки**

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.

#### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом**

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Словения

Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна

Телефон: +386 1 580 3332

Факс: +386 1 568 3517

E-mail: info.sandoz@sandoz.com

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

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

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

E-mail: adverse.event.russia@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,  
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Атрианс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>