

Форма выпуска, состав и упаковка

Раствор для инфузий прозрачный, бесцветный, без видимых механических включений.

1 мл

неларабин

5 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид - 4.5 мг, 0.1 М раствор хлористоводородной кислоты или 0.1 М раствор натрия гидроксида - для доведения значения рН до уровня 5.5-6.5 (среднее значение рН 6.0), вода д/и - до 1 мл.

50 мл - флаконы стеклянные (6) - пачки картонные.

Фармакологическое действие

Противоопухолевый препарат, антиметаболит. Неларабин является пролекарством 9-β-D-арабинофуранозилгуанина (ара-Г), аналога дезоксигуанозина. Под действием аденозиндезаминазы неларабин быстро трансформируется в ара-Г, и затем, в результате фосфорилирования образуется его 5-монофосфат и далее - 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. In vitro было показано, что Т-клетки более чувствительны к цитотоксическим эффектам неларабина по сравнению с В-клетками.

Клиническая эффективность и безопасность

Неларабин показал клиническую эффективность в рекомендованной взрослой и детской дозе у пациентов в двух независимых клинических исследованиях - CALGB 19801 и COG P9673. У взрослых с острым Т-клеточным лимфобластным лейкозом или Т-лимфомой после двух и более курсов индукции монотерапия неларабином привела к полной ремиссии в 18% случаев (ДИ 95%: 6-37%) при продолжительности полной ремиссии от 15 до 195+ недель; выживаемость через 1 год

составила 29%, что подтверждает клиническую эффективность препарата в этой группе пациентов, которым ранее проводилось интенсивное лечение. Близкие показатели были получены у детей и пациентов не старше 21 года с рецидивирующим или рефрактерным острым Т-клеточным лимфобластным лейкозом или Т-лимфомой после двух и более курсов индукции (группа 02): монотерапия неларабином вызывала полную ремиссию в 13% случаев (ДИ 95%: 4-27%) при продолжительности полной ремиссии от 4.7 до 36.4 недель; выживаемость через 1 год составила 14%.

У некоторых пациентов после двух и более курсов неэффективной индукции, в период достигнутой на фоне монотерапии неларабином полной ремиссии была произведена трансплантация стволовых клеток крови. На момент трансплантации продолжительность полной ремиссии составляла 1.6-9.3 недели у детей и 6.3-195.4+ недель у взрослых. В исследовании PGAA2001 данные о восстановлении гематологических показателей были получены у 21 из 27 пациентов, которым после терапии неларабином выполнялась трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Из них у 20 пациентов (95%) было подтверждено восстановление уровня нейтрофилов. В исследовании PGAA2002 данные о восстановлении гематологических показателей получены у 6 из 7 пациентов, которым после терапии неларабином выполнялась трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. У 3 из них (50%) отмечено восстановление уровня нейтрофилов.

У рефрактерных пациентов, после неэффективного курса индукции, терапия неларабином обеспечила впечатляющую частоту полной ремиссии - 18% у взрослых и детей после двух и более предшествовавших курсов индукции и 44% у детей после одного предшествовавшего курса индукции. Помимо пациентов, достигших полной ремиссии, у одного взрослого пациента и у трех детей с рефрактерным течением заболевания была достигнута полная ремиссия при необязательной нормализации гематологических параметров.

Фармакокинетика

Всасывание

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/м² взрослым больным средние значения C_{\max} неларабина и ара-Г составляли 13.9 мкмоль и 115 мкмоль, соответственно.

AUC неларабина и ара-Г в среднем 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 ч на первые сутки курсового лечения. Средние внутриклеточные значения C_{\max} и AUC ара-ГТФ составляли 95.6 мкмоль и 2214 мкмоль/ч для указанной дозы.

Распределение

Неларабин и ара-Г характеризуются большим V_d . V_d в равновесном состоянии у взрослых и детей составлял, соответственно, 115 л/м² и 89.4 л/м². Кажущийся V_d ара-Г 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 в диапазоне до 600 мкмоль. Не отмечено кумуляции ни неларабина, ни ара-Г, в т.ч. при схеме введения "1, 3, 5 сутки".

Внутриклеточные концентрации ара-ГТФ в лимфобластах определялись 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 на 50% и 30% соответственно, по сравнению с аналогичными показателями для первого дня курса.

Метаболизм

Основным путем биотрансформации неларабина является O-деметилирование аденозиндезаминазой с образованием ара-Г, далее метаболизирующегося до гуанина. Кроме того, неларабин частично гидролизуется до метилгуанина, который затем подвергается O-деметилированию с образованием гуанина. На следующем этапе

происходит N-дезаминирование гуанина с образованием ксантина и его окислением до мочево́й кислоты.

Выведение

Неларабин и ара-Г быстро выводятся из плазмы крови, $T_{1/2}$ составляет, соответственно, 30 мин и 3 ч после инфузии в дозе 1500 мг/м².

Средний клиренс неларабина при введении в дозах от 104 до 2900 мг/м² у взрослых и детей составлял соответственно 138 л/ч/м² и 125 л/ч/м² в день 1. Кажущийся клиренс ара-Г сравним в обеих возрастных группах и составляет 9.5 л/ч/м² у взрослых и 10.8 л/ч/м² у детей в день 1.

Неларабин и ара-Г выводятся частично почками. Среднее количество, выводимое почками, составляет для неларабина и ара-Г, соответственно, 5.3% и 23.2% от введенной дозы в течение 24 ч после инфузий неларабина в день 1. Почечный клиренс составляет в среднем 16.4 л/ч для неларабина и 4.9 л/ч - для ара-Г.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Основные фармакокинетические параметры у детей сходны с таковыми у взрослых.

Нет отличий в основных фармакокинетических параметрах у пожилых пациентов.

В клинические исследования включались пациенты с КК более 80 мл/мин, с нарушением функции почек легкой степени (КК 50-80 мл/мин) и умеренной степени (КК менее 50 мл/мин) степеней. Средний кажущийся клиренс ара-Г на 7% ниже у пациентов с умеренными нарушениями функции почек. Различий в эффективности и безопасности препарата не отмечено.

Для пациентов с нарушением функции печени нет данных.

Показания

У пациентов с рефрактерным к химиотерапии или рецидивирующим заболеванием:

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

Режим дозирования

Курс лечения неларабином может проводиться только специалистом, имеющим опыт в применении противоопухолевых препаратов.

Препарат предназначен для в/в инфузий в неразведенном виде.

Для взрослых (16 лет и старше) рекомендуемая доза составляет 1500 мг/м² в/в, в течение 2 ч, в дни 1, 3 и 5 каждые 21 день.

Для детей (до 16 лет) рекомендуемая доза составляет 650 мг/м² в/в, в течение 1 ч, последовательно 5 дней (дни 1-5) каждые 21 день.

Недостаточно данных для формирования конкретных рекомендаций по коррекции режима дозирования при нарушениях функции почек (КК менее 50 мл/мин). Учитывая частичное выведение почками, требуется тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента.

Недостаточно данных для формирования конкретных рекомендаций по коррекции режима дозирования для пациентов с нарушениями функции печени.

Применение неларабина должно быть прекращено при первых признаках нейротоксичности 2 степени тяжести и выше по критериям токсичности Национального Института Рака. Увеличение интервалов между дозированием может рассматриваться в качестве альтернативы при развитии других токсических проявлений, включая гематологическую токсичность.

Побочное действие

Безопасность неларабина оценивалась для общей популяции пациентов, включенных в клинические исследования. Общая оценка безопасности проводилась для 103 взрослых и 84 детей, включенных в контролируемые клинические исследования. *Наиболее часто:* утомляемость, желудочно-кишечные расстройства, нарушения

кроветворения, нарушения со стороны дыхательной системы и повышение температуры тела. Нейротоксичность дозозависима.

Определение частоты побочных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи).

Инфекции и инвазии: очень часто - инфекции, включая [сепсис](#), бактериемию, [пневмонию](#), грибковые инфекции. Имеются отдельные сообщения о развитии фатальных оппортунистических инфекций. Зарегистрирован один случай развития у взрослого прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии, подтвержденной биопсией.

Новообразования (доброкачественные и злокачественные, включая кисты и полипы): часто у взрослых - синдром лизиса опухоли.

Со стороны обмена веществ: очень часто - гипокалиемия (дети); часто - гипокалиемия (взрослые), гипокальциемия, гипомagneмия, гипогликемия (дети), [анорексия](#) (взрослые), увеличение концентрации [креатинина в крови](#).

Со стороны системы кроветворения: очень часто - фебрильная нейтропения (взрослые), нейтропения, лейкопения (дети), тромбоцитопения, [анемия](#); часто - фебрильная нейтропения (дети), лейкопения (взрослые).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто у взрослых - снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: очень часто у взрослых - одышка, кашель; часто - плевральный выпот, свистящие хрипы.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто у взрослых - [диарея](#), тошнота, рвота, [запор](#); часто у взрослых - [стоматит](#), боли в животе, у детей - [диарея](#), [стоматит](#), тошнота, рвота, [запор](#).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто у детей - увеличение активности печеночных трансаминаз; часто - гипербилирубинемия, у взрослых - повышение концентрации АСТ.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто у взрослых - миалгия; часто у взрослых - мышечная слабость, боли в спине, артралгия, боли в конечностях, у детей - артралгия, боли в конечностях.

Со стороны органа зрения: часто у взрослых - снижение остроты зрения.

Со стороны нервной системы: очень часто у взрослых - головокружение, снижение чувствительности, парестезии, сонливость, периферические неврологические нарушения (моторные и сенсорные), головная боль, у детей - периферические неврологические нарушения (моторные и сенсорные), головная боль; часто у взрослых - спутанность сознания, амнезия, извращение вкуса, нарушение контроля равновесия тела, затуманенность зрения, судороги (включая конвульсии, эпилептический статус, большой эпилептический приступ), атаксия, тремор, у детей - сонливость, снижение чувствительности, парестезии, судороги (включая конвульсии, эпилептический статус, большой эпилептический приступ), тремор, атаксия, спутанность сознания; очень редко - демиелинизация, восходящая периферическая невропатия, сходная по проявлениям с синдромом Гийена-Барре. Зарегистрирован один случай фатального эпилептического статуса у пациента детского возраста.

Со стороны организма в целом: очень часто у взрослых - отеки, периферические отеки, повышение температуры тела, боли, утомляемость, астения; часто у взрослых - нарушение походки, у детей - повышение температуры тела, боли, утомляемость, астения.

Противопоказания к применению

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применение при беременности и кормлении грудью

Данных о применении препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) нет.

Неларабин оказывает генотоксическое действие на клетки млекопитающих.

Женщинам и мужчинам во время терапии неларабином и, как минимум, в течение 3 мес после ее окончания необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Применение при нарушениях функции печени

Недостаточно данных для формирования конкретных рекомендаций по коррекции режима дозирования для пациентов с нарушениями функции печени.

Применение при нарушениях функции почек

Недостаточно данных для формирования конкретных рекомендаций по коррекции режима дозирования при нарушениях функции почек (КК менее 50 мл/мин). Учитывая частичное выведение почками, требуется тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента.

Применение у детей

Для детей (до 16 лет) рекомендуемая доза составляет 650 мг/м², в/в, в течение 1 ч, последовательно 5 дней (дни 1-5) каждые 21 день.

Применение у пожилых пациентов

Недостаточно данных о применении неларабина у пожилых пациентов (65 лет и старше). Возможно, что пациенты 65 лет и старше также относятся к группе повышенного риска по развитию нейротоксических эффектов препарата.

Особые указания

Неларабин является активным цитостатиком. Применение препарата возможно только под контролем врача, имеющего опыт работы с цитостатиками.

Необходим строгий мониторинг состояния пациента из-за риска развития нейротоксических реакций. Нейротоксичность является дозолимитирующим фактором. Применение неларабина должно быть прекращено при первых признаках нейротоксичности 2 степени тяжести и выше по критериям токсичности Национального Института Рака.

К группе риска развития нейротоксических реакций могут относиться пациенты, получающие или ранее получавшие химиотерапию интратекально или краниоспинальное облучение.

Недостаточно данных о применении неларабина у пожилых пациентов (65 лет и старше). Возможно, что пациенты 65 лет и старше также относятся к группе повышенного риска по развитию нейротоксических эффектов препарата.

У пациентов с риском лизиса опухоли рекомендуется проведение в/в регидратации в соответствии с принятыми стандартами для предотвращения гиперурикемии. Следует рассмотреть необходимость одновременного назначения аллопуринола.

Не рекомендуется иммунизация живыми вакцинами у пациентов со сниженным иммунным статусом из-за опасности развития инфекции.

Требуется постоянный мониторинг формулы крови, включая содержание тромбоцитов, из-за возможной гематологической токсичности препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Поскольку неларабин вызывает сонливость, продолжающуюся в течение нескольких дней после инфузий, следует учитывать общее клиническое состояние пациента и возможное развитие нежелательных явлений при оценке способности к управлению автомобилем и работе с механизмами, требующей быстрой реакции.

Передозировка

Симптомы: предположительно, передозировка препарата сопровождается симптомами тяжелой нейротоксичности, миелосупрессией и может иметь фатальные последствия.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. Гемодиализ не эффективен. Специфического антидота не существует.

Лекарственное взаимодействие

30-минутная инфузия 30 мг/м² флударабина за 4 ч до введения неларабина не влияла на фармакокинетику неларабина, ара-Г и ара-ГТФ.

Неларабин и ара-Г не являются субстратами или ингибиторами Р-гликопротеина и не подавляют активность изоферментов СYP1A2, СYP2A6, СYP2B6, СYP2C8, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6 и СYP3A4. Кроме того, связывание неларабина и ара-Г с белками плазмы крови человека является слабым (менее 25%) и не зависит от концентрации. Таким образом, этот механизм не может в достаточной мере обеспечивать возможное лекарственное взаимодействие.

Пентостатин (дезоксикоформицин) является мощным ингибитором аденозиндезаминазы (АДА). В исследованиях цитотоксичности *in vitro* было выявлено повышение концентрации неларабина, подавляющей рост клеток (IC₅₀), пропорционально увеличению концентрации ингибиторов АДА. Изученные ингибиторы АДА не влияли на значение IC₅₀ ара-Г. Согласно результатам исследований *in vitro* с использованием других ингибиторов АДА, эффективность неларабина может снижаться в присутствии пентостатина. Одновременное применение неларабина и ингибиторов АДА не рекомендуется.

Условия и сроки хранения

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности - 3 года.

При температуре выше 30°C раствор стабилен в течение 8 ч.

Условия отпуска из аптек

Препарат отпускается по рецепту.