Атрианс



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Неларабин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

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 pH до уровня 5.5-6.5 (среднее значение pH 6.0), вода д/и - до 1 мл.

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

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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 окончанию инфузии неларабина и в среднем выше, чем C_{max} неларабина, что предполагает быструю и интенсивную трансформацию пролекарства в лекарство. После двухчасовой инфузий неларабина в дозе 1500 мг/м^2 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/м^2. 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/м^2 и 89.4 л/м^2. Кажущийся V_d ара-Г составляет 44.8 л/м^2 и 32.1 л/м^2 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 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.

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/м^2.

Средний клиренс неларабина при введении в дозах от 104 до 2900 мг/ м^2 у взрослых и детей составлял соответственно 138 л/ч/м^2 и 125 л/ч/м^2 в день 1. Кажущийся клиренс ара-Г сравним в обеих возрастных группах и составляет 9.5 л/ч/м^2 у взрослых и 10.8 л/ч/м^2 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 к применению:

У пациентов с рефрактерным к химиотерапии или рецидивирующим заболеванием:

— Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз;

— Т-клеточная лимфобластная лимфома.

Относится к болезням:

- Лейкоз
- Лимфома

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

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/м^2 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/м^2 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 (≥1/10), часто (≥ 1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥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, гипомагниемия, 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.

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.

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

30-минутная инфузия 30 мг/м^{2}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 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. 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 (IC_{50}), пропорционально увеличению концентрации ингибиторов АДА. Изученные ингибиторы АДА не влияли на значение IC_{50} 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.

Особые указания и меры предосторожности:

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 быстроты реакции.

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.

При нарушениях функции печени

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

Применение в пожилом возрасте

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.

Применение в детском возрасте

Для **детей (до 16 лет)** рекомендуемая доза составляет 650 мг/м^2, в/в, в течение 1 ч, последовательно 5 дней (дни 1-5) каждые 21 день.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С.

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

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Atrians