

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства
КЛОФАРАБИН, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Международное непатентованное название: Клофарабин (*Clofarabine*)

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Общая характеристика: прозрачная бесцветная жидкость, свободная от посторонних частиц.

Состав лекарственного средства: 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит: *активное вещество:* клофарабин – 1 мг; *вспомогательные вещества:* калия дигидрофосфат, натрия гидроксид, натрия хлорид, вода для инъекций.

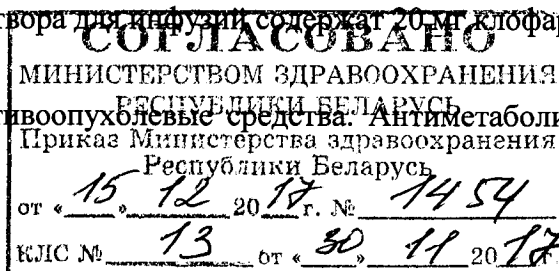
20 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержат 20 мг клофарабина.

Код АТХ: L01BB06.

Фармакотерапевтическая группа. Противоопухолевые средства. Антиметаболиты. Аналоги пурина.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика



Клофарабин представляет собой пуриновый нуклеозидный антиметаболит. Полагают, что его противоопухолевое действие обусловлено 3 механизмами:

- ингибирование ДНК-полимеразы α , приводящее к прекращению удлинения цепи ДНК и/или синтеза/репарации ДНК;
- ингибирование рибонуклеотидредуктазы с истощением клеточного запаса дезоксирибонуклеотидтрифосфата (дНТФ);
- нарушение целостности митохондриальной мембраны с высвобождением цитохрома С и других факторов апоптоза, что приводит к запрограммированной гибели клетки даже вне цикла деления лимфоцитов.

Клофарабин сначала диффундирует или транспортируется в клетки-мишени, где он последовательно фосфорилируется внутриклеточными киназами до моно- и дифосфатов и в конечном итоге образуется активный конъюгат – клофарабин 5'-трифосфат. Клофарабин обладает высокой степенью сродства к одному из ферментов, активирующих фосфорилирование – дезоксицитидинкиназе, которая превосходит таковую естественного субстрата – дезоксицитидина.

Кроме того, клофарабин обладает более высокой устойчивостью к клеточной деградации под действием аденозиндезаминазы и пониженной чувствительностью к фосфоролитическому расщеплению по сравнению с другими активными веществами того же класса, тогда как степень сродства клофарабин трифосфата к ДНК-полимеразе α и рибонуклеотидредуктазе сопоставима или превышает таковую дезоксиаденозинтрифосфата.

Фармакодинамические эффекты. Исследования *in vitro* показали, что клофарабин замедляет клеточный рост и оказывает цитотоксическое действие на многие быстро пролиферирующие клеточные линии гематологических и солидных опухолей. Клофарабин проявляет активность в отношении лимфоцитов и макрофагов в состоянии покоя, а также замедляет рост опухоли и может вызывать ее регрессию в ксенографтах мышей и человека, имплантированных мышам.

Фармакокинетика

Фармакокинетика клофарабина при его многократном внутривенном введении была изучена у 40 пациентов в возрасте 2-19 лет с рецидивирующими или рефрактерными острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) и острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ).

Абсорбция и распределение. Многофакторный анализ показал, что фармакокинетика клофарабина зависит от массы тела, и, несмотря на установленное влияние числа лейкоцитов на его фармакокинетику, данный фактор не был достаточным для подбора индивидуальной дозы пациента. Внутривенная инфузия 52 мг/м² клофарабина приводила к эквивалентному воздействию при широком диапазоне массы тела. С_{max} обратно пропорциональна массе тела пациента, поэтому у маленьких детей в конце инфузии С_{max} может быть выше, чем у ребенка с массой тела 40 кг, получавшего такую же дозу клофарабина. Соответственно, у детей весом < 20 кг следует рассмотреть вопрос об увеличении времени инфузии.

Объем распределения клофарабина соответствует 172 л/м². Около 47% клофарабина связывается с белками крови, преимущественно – с сывороточным альбумином (27%).

Метаболизм и элиминация. Клофарабин выводится как почками, так и с помощью внепочечной экскреции. Через 24 ч около 60% введенной дозы выводится с мочой в неизменном виде. Скорость клиренса клофарабина значительно превышает скорость клубочковой фильтрации, что указывает на то, что фильтрация и секреция в канальцах являются основными механизмами почечной элиминации. Поскольку клофарабин практически не метаболизируется изоферментами цитохрома Р₄₅₀ (СYP), пути внепочечной экскреции в настоящее время остаются неизвестными.

Общий клиренс клофарабина составляет 28,8 л/ч/м², при этом почечный клиренс равен 10,8 л/ч/м². Период полувыведения клофарабина соответствует 5,2 ч, а период полувыведения активного конъюгата – клофарабин 5'-трифосфата составляет более 24 ч.

Видимых различий в фармакокинетике у пациентов с ОЛЛ или ОМЛ, также как и у лиц мужского или женского пола, не выявлено. У пациентов с ОЛЛ или ОМЛ, также как и у лиц мужского или женского пола, не обнаружено взаимосвязи между системной экспозицией клофарабина или клофарабин трифосфата и эффективностью или токсичностью препарата.

Отдельные группы пациентов

Взрослые (в возрасте от 21 до 65 лет). В настоящее время данных для установления безопасности и эффективности клофарабина у взрослых недостаточно. Однако фармакокинетика клофарабина у взрослых с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ после однократной внутривенной инфузии клофарабина в дозе 40 мг/м² в течение более 1 ч была сопоставима с описанной выше фармакокинетикой у пациентов в возрасте от 2 до 19 лет с рецидивирующими или рефрактерными ОЛЛ или ОМЛ после введения клофарабина в виде внутривенной инфузии в дозе 52 мг/м² в течение более 2 ч на протяжении 5 последовательных дней.

Пациенты пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше). В настоящее время безопасность и эффективность клофарабина у пациентов пожилого возраста не установлена.

Пациенты с почечной недостаточностью. На данный момент информации о фармакокинетике клофарабина у пациентов со сниженным клиренсом креатинина недостаточно. Тем не менее, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клофарабин может накапливаться в организме

таких пациентов. Данные популяционной фармакокинетики у взрослых пациентов и пациентов детского возраста с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина от 30 до < 60 мл/мин) свидетельствуют о том, что у этих пациентов при снижении дозы на 50% достигается такая же системная экспозиция клофарабина, как и у пациентов с нормальной функцией почек, получавших стандартную дозу клофарабина.

Пациенты с нарушением функции печени. Отсутствует опыт применения клофарабина у пациентов с нарушением функции печени (билирубин сыворотки > 1,5×ВГН, а также аспартат- (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) > 5×ВГН), но следует иметь в виду, что печень является потенциальным органом-мишенью для проявления токсического действия клофарабина.

Показания к применению

Лечение острого лимфобластного лейкоза у пациентов в возрасте от 1 до 21 года с рецидивом или рефрактерностью к терапии после применения двух и более предшествующих схем химиотерапии при отсутствии иных способов достижения стойкой ремиссии.

Способ применения и дозировка

Лечение должно проводиться под контролем врача, имеющего опыт лечения пациентов с острыми лейкозами.

Взрослые (включая пациентов пожилого возраста): в настоящее время недостаточно данных о безопасности и эффективности клофарабина у взрослых пациентов.

Пациенты в возрасте от 1 до 21 года: рекомендуемая доза при монотерапии клофарабином составляет 52 мг/м² площади поверхности тела (ППТ) при введении с помощью внутривенной инфузии в течение не менее 2 ч ежедневно на протяжении 5 последовательных дней. ППТ необходимо рассчитывать на основании фактического роста и веса пациента в начале каждого цикла. Циклы терапии следует повторять каждые 2-6 недель (от дня начала предыдущего цикла) в зависимости от восстановления нормального гемопоэза (т.е. абсолютное число нейтрофилов (АЧН) > 0,75×10⁹/л) и исходной функции органов. Пациентам с проявлением выраженной токсичности дозу следует снизить на 25% (см. ниже). На данный момент опыт терапии клофарабином в объеме более 3 циклов ограничен.

Большинство пациентов, ответивших на лечение клофарабином, достигают ремиссии спустя 1-2 цикла терапии. Поэтому соотношение потенциальной пользы и риска, связанных с продолжением терапии у пациентов без гематологического и/или клинического улучшения после 2 циклов терапии, должен оценивать лечащий врач.

Дети (с массой тела менее 20 кг): для снижения проявлений тревожности и раздражительности, а также во избежание образования чрезмерно высоких концентраций клофарабина продолжительность инфузии должна составлять более 2 ч.

Дети (в возрасте до 1 года): данные о фармакокинетики, безопасности и эффективности клофарабина у младенцев отсутствуют, поэтому рекомендации по подбору режима безопасного и эффективного дозирования у детей (в возрасте до 1 года) в настоящее время не разработаны.

Снижение дозы у пациентов при развитии гематологической токсичности

Если АЧН не восстанавливается через 6 недель после начала цикла терапии, необходимо провести аспирацию/биопсию костного мозга для определения возможной рефрактерности заболевания. Если признаков персистирующего лейкоза нет, то в следующем цикле после

восстановления АЧН до $\geq 0,75 \times 10^9$ /л рекомендуется снизить дозу на 25% по сравнению с предыдущей дозой. Если у пациентов АЧН составляет менее $0,5 \times 10^9$ /л в течение более 4 недель после начала последнего цикла, то в следующем цикле рекомендуется снизить дозу на 25%.

Снижение дозы у пациентов при развитии негематологической токсичности

Инфекционные заболевания: при развитии у пациента клинически значимой инфекции терапию клофарабином приостанавливают до исчезновения клинических симптомов инфекционного заболевания, после чего терапию можно возобновить с применением полной дозы. При повторном развитии клинически значимой инфекции терапию клофарабином следует приостановить до исчезновения клинических симптомов инфекционного заболевания, после чего возобновить лечение, снизив дозу на 25%.

Неинфекционные заболевания: если у пациента развивается одно или более серьезных проявлений токсического действия (3 степень тяжести согласно общепринятым критериям токсичности Национального института рака США (CTC NCI), за исключением тошноты и рвоты), терапию следует отложить до восстановления исходного состояния или до снижения степени выраженности токсического действия до уровня, при котором оно не будет считаться тяжелым, а потенциальная польза от продолжения лечения будет превышать возможные риски. В таком случае рекомендуется снизить дозу клофарабина на 25%.

Если у пациента повторно наблюдается аналогичное серьезное проявление токсичности, терапию необходимо приостановить до восстановления исходного состояния или до снижения степени выраженности токсического действия до уровня, при котором оно не будет считаться тяжелым, а потенциальная польза от продолжения лечения будет превышать возможные риски. В таком случае рекомендуется снизить дозу клофарабина **еще на 25%**.

Если у пациента в третий раз развивается серьезное проявление токсического действия, или признаки тяжелой токсичности (исключая тошноту и рвоту) не поддаются лечению в течение 14 дней, или при наличии жизнеугрожающих или инвалидизирующих проявлений токсического действия (4 степень тяжести по NCI CTC), лечение клофарабином следует прекратить.

Особенности использования у отдельных групп пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью: имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клофарабин может накапливаться в организме пациентов со сниженным клиренсом креатинина. Препарат противопоказан при тяжелой почечной недостаточности и должен назначаться с осторожностью при легкой и среднетяжелой почечной недостаточности.

Пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести (креатинин сыворотки крови в пределах от 30 до < 60 мл/мин) дозу вводимого клофарабина следует **снизить на 50 %**.

Пациенты с нарушением функции печени: нет опыта применения клофарабина у пациентов с нарушением функции печени (билирубин сыворотки $> 1,5 \times \text{ВГН}$, а также АСТ и АЛТ $> 5 \times \text{ВГН}$). В связи с тем, что печень является потенциальным органом-мишенью для проявления токсичности препарата, клофарабин противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности и должен применяться с осторожностью при легкой и среднетяжелой печеночной недостаточности.

Приготовление раствора

Клофарабин, концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл, необходимо разводить непосредственно перед введением. Препарат фильтруют через стерильные

фильтровальные насадки на шприц с размером пор 0,2 мкм, затем разбавляют раствором хлорида натрия с концентрацией 9 мг/мл (0,9%) для внутривенных инфузий до общего объема в соответствии с примерами, приведенными в таблице ниже. Однако окончательный объем приготовленного раствора может варьировать в зависимости от состояния пациента и решения врача. Если стерильные фильтровальные насадки на шприц с размером пор 0,2 мкм отсутствуют, стерильный концентрат пропускают через фильтр с размером пор 5 мкм, разводят и снова пропускают через проходной фильтр с размером пор 0,22 мкм.

Предлагаемая схема разведения на основании рекомендуемой дозы клофарабина 52 мг/м ² /сут		
ППТ, м ²	Стерильный концентрат, мл *	Общий объем приготовленного раствора, мл
< 1,44	< 74,9	100
от 1,45 до 2,40	от 75,4 до 124,8	150
от 2,41 до 2,50	от 125,3 до 130,0	200

* В 1 мл концентрата содержится 1 мг клофарабина. В 1 флаконе 20 мл содержится 20 мг клофарабина. Таким образом, для пациентов с ППТ ≤ 0,38 м², требуется только часть содержимого одного флакона для приготовления рекомендуемой суточной дозы клофарабина. Однако для пациентов с ППТ > 0,38 м² для приготовления рекомендуемой суточной дозы клофарабина необходимо использовать от 1 до 7 флаконов.

Перед введением раствор визуально проверяют на наличие инородных частиц и изменения цвета. Разведенный стерильный концентрат должен быть прозрачным и бесцветным раствором.

Способ применения

Приготовленный раствор вводят сразу после приготовления в виде внутривенной инфузии, хотя в продолжающихся клинических исследованиях препарат вводили через центральный венозный катетер. Клофарабин не следует смешивать с другими препаратами или вводить другие лекарственные средства через одну и ту же систему для внутривенного введения.

Побочное действие

Информация о нежелательных реакциях представлена на основании обобщенных данных клинических испытаний с участием 115 пациентов (в возрасте от 1 до 21 года) с ОЛЛ или ОМЛ, получавших 1 или более дозу клофарабина в режиме 52 мг/м² на протяжении 5 последовательных дней. Нежелательные реакции приведены ниже в таблице согласно системно-органным классам и частоте встречаемости: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (от ≥1/100000 до <1/10000) и «частота неизвестна» (невозможно оценить из доступных данных). В пределах каждой группы нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести.

У больных с поздними стадиями ОЛЛ или ОМЛ могут иметь место сопутствующие состояния, затрудняющие установление причинно-следственных связей между приемом лекарственного средства и нежелательной реакцией ввиду многообразия симптомов, связанных с основным заболеванием, его прогрессированием и одновременным использованием большого количества других лекарственных препаратов.

Практически у каждого пациента (98%) зарегистрирована как минимум одна нежелательная реакция, расцененная как связанная с приемом клофарабина. Наиболее часто сообщалось о

развитии тошноты (у 61%), рвоты (59%), фебрильной нейтропении (35%), головной боли (24%), сыпи (21%), диареи (20%), зуда (20%), лихорадки (19%), синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии (15%), утомляемости (14%), тревожности (12%), воспаления слизистых (11%), приливов (11%). У 68 пациентов (59%) развилась как минимум одна серьезная нежелательная реакция, связанная с приемом клофарабина. Один пациент прекратил терапию из-за гипербилирубинемии 4 степени тяжести, расцененной как связанной с приемом клофарабина. 3 пациента умерли вследствие развития нежелательных реакций, которые были оценены как связанные с приёмом клофарабина: один – из-за развития респираторного дистресс-синдрома, гепатоцеллюлярной недостаточности и синдрома повышенной проницаемости капилляров (СППК); второй – из-за сепсиса, вызванного ванкомицин-резистентным энтерококком, и полиорганной недостаточности; третий – по причине септического шока и полиорганной недостаточности.

Нежелательные реакции, связанные с приемом клофарабина, зарегистрированные с частотой $\geq 1/1000$ (т. е. у $> 1/115$ пациентов)	
Инфекционные заболевания	<i>Часто:</i> септический шок*, сепсис, бактериемия, пневмония, опоясывающий лишай, простой герпес, кандидоз полости рта <i>Частота неизвестна:</i> колит, вызванный <i>Clostridium difficile</i> (<i>C. difficile</i>)
Доброкачественные неоплазмы, злокачественные и неопределенные новообразования (включая кисты и полипы)	<i>Часто:</i> синдром лизиса опухоли*
Заболевания органов кроветворения и лимфатической системы	<i>Очень часто:</i> фебрильная нейтропения <i>Часто:</i> нейтропения
Заболевания иммунной системы	<i>Часто:</i> гиперчувствительность
Метаболические и алиментарные нарушения	<i>Часто:</i> анорексия, снижение аппетита, дегидратация, снижение веса <i>Частота неизвестна:</i> гипонатриемия
Психические расстройства и расстройства поведения	<i>Очень часто:</i> тревожность <i>Часто:</i> агитация, беспокойство, изменение психического статуса
Заболевания нервной системы	<i>Очень часто:</i> головная боль <i>Часто:</i> сонливость, периферическая нейропатия, парестезия, головокружение, тремор
Заболевания органов слуха	<i>Часто:</i> гипоакузия (тугоухость)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	<i>Очень часто:</i> чувство «прилива»* <i>Часто:</i> выпот в полость перикарда*, тахикардия*, гипотензия*, СППК, гематома
Заболевания дыхательной системы	<i>Часто:</i> респираторный дистресс-синдром, носовое кровотечение, одышка, тахипноэ, кашель

<p>Заболевания желудочно-кишечного тракта</p>	<p><i>Очень часто:</i> рвота, тошнота, диарея <i>Часто:</i> геморрагии полости рта, кровоточивость десен, рвота с кровью, абдоминальные боли, в том числе боль в эпигастрии, стоматит, прокталгия, язвы слизистой оболочки полости рта <i>Частота неизвестна:</i> повышение уровней амилазы и липазы в сыворотке на фоне панкреатита, энтероколит, нейтропенический колит, тифлит</p>
<p>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</p>	<p><i>Часто:</i> гипербилирубинемия, желтуха, вено-окклюзионная болезнь (ВОБ), повышение активности АЛТ* и АСТ*, печеночная недостаточность <i>Нечасто:</i> гепатит</p>
<p>Общие нарушения и состояние места инъекции</p>	<p><i>Очень часто:</i> утомляемость, лихорадка, воспаление слизистых <i>Часто:</i> полиорганная недостаточность, синдром системного воспалительного ответа (ССВО)*, боль, озноб, раздражительность, отек, периферический отек, чувство жара, чувство недомогания</p>
<p>Заболевания кожных покровов</p>	<p><i>Очень часто:</i> синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, зуд <i>Часто:</i> пятнисто-папулезная сыпь, петехии, эритема, зудящая сыпь, отслоение рогового слоя эпидермиса, генерализованная сыпь, алоpecia, гиперпигментация кожи, генерализованная эритема, эритематозная сыпь, сухость кожи, гипергидроз <i>Частота неизвестна:</i> синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)</p>
<p>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</p>	<p><i>Часто:</i> боль в конечностях, миалгия, боль в костях, боль в грудной клетке, артралгия, боль в области шеи и спины</p>
<p>Заболевания мочевыделительной системы</p>	<p><i>Часто:</i> гематурия*, почечная недостаточность, в т.ч. острая почечная недостаточность</p>
<p>Травмы, отравления и осложнения процедуры</p>	<p><i>Часто:</i> ушиб (синяки)</p>

* – более подробно см. ниже.

Заболевания органов кроветворения и лимфатической системы

Наиболее частыми отклонениями лабораторных показателей у пациентов, получавших лечение клофарабином, являлись анемия (83,3%; 95/114), лейкопения (87,7%; 100/114), лимфопения (82,3%; 93/113), нейтропения (63,7%; 72/113) и тромбоцитопения (80,7%; 92/114). Большинство указанных реакций имели степень тяжести 3 балла и выше.

Цитопении (тромбоцитопения, анемия, нейтропения и лейкопения) и миелосупрессия могут быть продолжительными. Наблюдались случаи развития кровотечений на фоне тромбоцитопении. Зарегистрированы случаи развития кровотечений (церебральных,

желудочно-кишечных и легочных), в том числе имевших летальный исход.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

У 55,7% (64/115) пациентов зарегистрированы 1 и более нежелательные реакции со стороны сосудистой системы. При этом у 23 пациентов из 115 эти реакции были расценены как связанные с приемом клофарабина; наиболее часто имели место чувство «прилива» (13 случаев, несерьезные реакции) и гипотензия (5 случаев, расцененные как серьезные реакции). Вместе с тем, большую часть гипотензивных реакций наблюдали у пациентов, у которых течение заболевания осложнялось развитием тяжелых инфекций.

У половины (50,0%) пациентов отмечали развитие 1 и более нежелательной реакции со стороны сердца. При этом у 11 из 115 пациентов они были оценены как связанные с приемом клофарабина, ни одну из них не посчитали серьезной. Наиболее частыми были тахикардия (35%); 6,1% (7/115) тахикардий посчитали связанными с использованием клофарабина. Большая часть указанных нежелательных реакций были зарегистрированы в первые 2 цикла.

У 9% (10/115) пациентов наблюдались перикардиальный выпот и перикардит, которые в большинстве случаев (8/10) протекали бессимптомно со слабовыраженными или клинически незначимыми признаками, обнаруживаемыми при эхокардиографическом исследовании. Вместе с тем, у 2 пациентов с гемодинамическими факторами риска выпот в полость перикарда был клинически значим. 3 из описанных случаев перикардиального выпота и перикардита были расценены как связанные с использованием клофарабина: выпот в полость перикарда (2 случая, 1 из них – серьезный) и перикардит (1 случай, несерьезный).

Инфекционные заболевания

У 48% пациентов отмечали 1 или более случаев инфекции до применения клофарабина. В целом у 83% пациентов после приема клофарабина имели место 1 и более случаев инфекционных заболеваний, в том числе грибковой, вирусной и бактериальной этиологии. В 21 (18,3%) случае они были связаны с введением клофарабина с помощью катетера (1 случай); сепсисом (2 случая) и септическим шоком (2 случая, 1 пациент умер) и были расценены как серьезные реакции.

В течение постмаркетингового периода зарегистрированы случаи бактериальной, грибковой и вирусной инфекций, в том числе с летальным исходом. Они могли сопровождаться септическим шоком, дыхательной, почечной и/или полиорганной недостаточностью.

Заболевания мочевыделительной системы

У 41 пациента из 115 (35,7%) имели место 1 и более нежелательные реакции со стороны мочевыделительной системы. Наиболее распространенным нефротоксическим эффектом у пациентов было повышение уровня креатинина, при этом у 8% пациентов наблюдали указанную реакцию 3-4 степени тяжести. Прием нефротоксических препаратов, лизис опухоли, а также лизис опухоли с гиперурикемией могли способствовать проявлению нефротоксичности. Гематурия наблюдалась у 13% больных. 4 нежелательные реакции со стороны почек у 115 пациентов (3 случая гематурии и 1 случай острой почечной недостаточности) оценены как связанные с приемом клофарабина, при этом ни одна из них не была серьезной.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. У 25,2% пациентов имели место 1 и более нежелательных явления со стороны гепатобилиарной системы. 6 случаев были расценены как связанные с приемом клофарабина, при этом острый холецистит (1 случай), холелитиаз

(1 случай), гепатоцеллюлярные нарушения (1 случай, пациент умер) и гипербилирубинемия (1 случай, пациент прервал лечение) были серьезными. 2 случая (1,7%) ВОБ у детей были связаны с приемом клофарабина.

Случаи развития ВОБ, зарегистрированные у пациентов детского возраста и взрослых пациентов в постмаркетинговый период, заканчивались летальным исходом.

Кроме того, у 50 из 113 пациентов, получавших клофарабин, отмечали выраженное (3-4 степень тяжести по NCI CTC) повышение активности АЛТ, у 36 из 100 – повышение активности АСТ, а у 15 из 114 – повышение концентрации билирубина. Большая часть случаев повышения активности трансаминаз наблюдалась в течение 10 дней введения клофарабина, а значения названных показателей восстанавливались в течение 15 дней до 2 и менее степени тяжести. В большинстве случаев восстановление уровня билирубина до 2 и менее степени тяжести происходило на протяжении 10 дней.

Синдром системного воспалительного ответа и синдром повышенной проницаемости капилляров

ССВО, СППК (признаки и симптомы высвобождения цитокинов, например, тахипноэ, тахикардия, гипотензия, отек легких) были зарегистрированы в качестве нежелательных явлений у 5% (6/115) пациентов педиатрической популяции (5 ОЛЛ, 1 ОМЛ). Сообщалось о 13 случаях развития синдрома лизиса опухоли, СППК или ССВО; ССВО (2 случая, расцененные как серьезные), СППК (4 случая, 3 из которых были расценены как серьезные и связанные с приемом препарата) и синдром лизиса опухоли (7 случаев, 6 из которых расценены как связанные с использованием препарата и 3 – серьезные). СППК может сопровождаться летальным исходом.

Заболевания желудочно-кишечного тракта

На фоне лечения клофарабином отмечены случаи энтероколитов, в том числе нейтропенического колита, тифлита и колита, вызванного *C. difficile*. Энтероколиты могут приводить к некротическим, септическим осложнениям или перфорации, а также могут стать причиной летальных исходов.

Заболевания кожных покровов

У пациентов на фоне приема или после лечения клофарабином зарегистрированы случаи развития ССД, ТЭН, в том числе со смертельными исходами. Кроме того, наблюдали иные эксфолиативные кожные реакции.

Противопоказания

- гиперчувствительность к клофарабину или любому из вспомогательных веществ
- тяжелая почечная или печеночная недостаточность
- грудное вскармливание до, во время и после лечения клофарабином
- беременность (особенно первый триместр)

Передозировка

Не зарегистрировано ни одного случая передозировки. Тем не менее, возможными симптомами передозировки могут быть тошнота, рвота, диарея и тяжелая миелосупрессия. К настоящему времени максимальная суточная доза, вводимая человеку, составила 70 мг/м² в течение 5 дней подряд 2 пациентам с ОЛЛ. Проявления токсического действия у этих пациентов включали рвоту, гипербилирубинемия, повышение уровня трансаминаз и пятнисто-папулезную сыпь.

Лечение. Специфический антидот при передозировке клофарабина неизвестен. Рекомендуется немедленное прекращение терапии, тщательное наблюдение и соответствующее симптоматическое лечение.

Особые указания

Клофарабин представляет собой сильнодействующий противоопухолевый препарат с потенциально значимыми гематологическими и негематологическими нежелательными реакциями.

У пациентов, получающих терапию клофарабином, следует:

- регулярно проводить клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов (при развитии цитопений анализ следует повторять чаще);
- оценивать функцию почек и печени до, во время и после лечения клофарабином. При существенном повышении уровня креатинина, печеночных ферментов и/или билирубина клофарабин следует немедленно отменить;
- наблюдать за дыхательной функцией, артериальным давлением, водным балансом и весом на протяжении всего курса лечения и сразу после завершения 5-дневной терапии клофарабином.

Подавление функции костного мозга, как правило, является обратимым и дозозависимым. У пациентов, получавших терапию клофарабином, наблюдалась тяжелая миелосупрессия, включая нейтропению, анемию и тромбоцитопению. Зарегистрированы случаи кровотечений (включая церебральное, гастроинтестинальное и легочное), иногда имевшие смертельный исход. Большая часть этих случаев были связаны с тромбоцитопенией.

Кроме того, в клинических исследованиях в начале лечения у большинства пациентов отмечали гематологические осложнения в виде манифестации лейкоза. Вследствие уже существующего ослабления иммунитета и длительной нейтропении, которая могла быть результатом лечения клофарабином, у пациентов имелся повышенный риск возникновения тяжелых сопутствующих инфекций, в том числе тяжелого сепсиса с возможным летальным исходом. Следует тщательно контролировать состояние пациентов для своевременного выявления признаков и симптомов инфекции и назначать соответствующую терапию.

Во время лечения клофарабином сообщалось о случаях энтероколита, включая нейтропенический колит, тифлит и колит, вызванный *C. difficile*. Данное явление чаще всего имело место в течение 30 дней с начала лечения и при использовании комбинированной химиотерапии. Энтероколиты могут приводить к некротическим, септическим осложнениям или перфорации, а также могут стать причиной летальных исходов. Необходимо наблюдать за пациентами для своевременного выявления признаков и симптомов энтероколита.

Зарегистрированы случаи развития ССД, ТЭН, в том числе со смертельными исходами. При подозрении на развитие эксфолиативной или буллезной сыпи, признаков ССД или ТЭН прием клофарабина следует прекратить.

Использование клофарабина приводит к быстрому снижению количества периферических лейкозных клеток. У пациентов, получающих терапию клофарабином, необходимо следить за возможным появлением признаков и симптомов синдрома лизиса опухоли и высвобождения цитокинов (например, тахипноэ, тахикардии, гипотензии, отека легких), которые могут привести к развитию ССВО, СППК и/или органной дисфункции.

- В случае предполагаемого развития гиперурикемии (лизиса опухоли) следует

профилактически назначить аллопуринол.

- С целью снижения эффекта лизиса опухоли и других явлений во время 5-дневного периода введения клофарабина пациентам следует проводить внутривенную гидратационную терапию.

- Профилактическое использование кортикостероидов (например, 100 мг/м² гидрокортизона с 1-го по 3-й день) может предотвратить развитие симптомов ССВО или СППК.

При первом появлении признаков или симптомов ССВО, СППК или выраженной органной дисфункции клофарабин следует немедленно отменить и назначить соответствующее лечение. Кроме того, лечение клофарабином следует отменить в случае развития у пациента гипотензии во время 5-дневного периода введения препарата. После стабилизации состояния пациента и восстановления функции органов до исходного уровня можно рассмотреть вопрос о возобновлении терапии клофарабином, как правило, в сниженной дозе.

У большинства ответивших на лечение пациентов результат терапии клофарабином достигается через 1-2 цикла терапии. Поэтому после 2 циклов терапии у пациентов без гематологического и/или клинического улучшения лечащий врач должен оценить потенциальную пользу и риск продолжения терапии.

Пациентов с заболеваниями сердца или получающих лекарственные средства, влияющие на артериальное давление или функцию сердца, следует тщательно наблюдать во время лечения клофарабином.

Клинические испытания клофарабина у пациентов с почечной недостаточностью (креатинин сыворотки $\geq 2 \times$ ВГН) не проведены. С учетом данных о фармакокинетике клофарабина, свидетельствующих о том, что клофарабин выводится главным образом почками, а также о его способности накапливаться в организме пациентов с низким клиренсом креатинина, клофарабин следует назначать с осторожностью при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести. Профиль безопасности клофарабина у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени или пациентов, получающих заместительную почечную терапию, не установлен. Во время 5-дневного периода введения клофарабина следует избегать одновременного приема препаратов, обладающих нефротоксическим действием и элиминирующихся с помощью секреции в почечных канальцах, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), амфотерицин В, метотрексат, аминозиды, органоплатины, фоскарнет, пентамидин, циклоспорин, такролимус, ацикловир и валганцикловир; предпочтение следует отдавать препаратам, не оказывающим нефротоксического действия. Сообщалось о случаях почечной недостаточности, в т.ч. острой почечной недостаточности вследствие развития инфекций, сепсиса и синдрома лизиса опухоли, поэтому пациентам необходимо наблюдать для своевременного выявления признаков почечной токсичности; при необходимости применение клофарабина следует прекратить.

Показано, что частота и тяжесть нежелательных реакций, в частности, инфекций, миелосупрессии (нейтропении) и гепатотоксичности, повышены при использовании клофарабина в составе комбинации. С учетом этих данных, следует тщательно контролировать состояние пациентов при использовании клофарабина в составе комбинированной терапии.

У пациентов, получающих клофарабин, может наблюдаться рвота и диарея, поэтому пациентов необходимо предупредить о соответствующих мерах для профилактики обезвоживания. Пациентов следует проинструктировать о необходимости обращения за медицинской помощью при наличии симптомов головокружения, обморока или сниженного диуреза. Следует рассмотреть возможность профилактического применения противорвотных препаратов.

Отсутствует опыт применения клофарабина у пациентов с нарушением функции печени (билирубин сыворотки $> 1,5 \times \text{ВГН}$, а также АСТ и АЛТ $> 5 \times \text{ВГН}$), но в связи с тем, что печень является потенциальной мишенью для проявления токсического действия препарата, клофарабин следует назначать с осторожностью при печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести. При возможности следует избегать одновременного назначения препаратов, обладающих гепатотоксическим действием.

Пациенты, перенесшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, могут иметь более высокий риск развития ВОБ, вызванной гепатотоксичностью при сочетанной терапии клофарабином (40 мг/м^2), этопозидом (100 мг/м^2) и циклофосфамидом (440 мг/м^2). При лечении клофарабином у пациентов зарегистрированы серьезные гепатотоксические нежелательные реакции в виде ВОБ с летальным исходом, а также гепатит и печеночная недостаточность, в том числе имевшие летальные исходы.

Большая часть пациентов получала в качестве режимов кондиционирования бусульфан, мелфалан и/или комбинацию циклофосфамида и общего облучения организма. В продолжающемся исследовании I-II фазы эффективности и безопасности комбинированной терапии клофарабином в педиатрической популяции с рецидивирующим или рефрактерным острым лейкозом наблюдали серьезные гепатотоксические реакции.

Каждый флакон содержит 120 мг натрия хлорида, что следует принимать во внимание пациентам, находящимся на солевой диете.

Меры предосторожности

Клофарабин – цитотоксическое лекарственное средство, требующее осторожного обращения. При работе с клофарабином рекомендуется использовать одноразовые перчатки и защитную одежду. При попадании продукта в глаза, на кожу или слизистые оболочки, их следует немедленно промыть большим количеством воды.

Беременные не должны работать с клофарабином.

Неиспользованный продукт или его остатки следует уничтожить в соответствии с локальными требованиями по обращению с цитотоксическими веществами.

Беременность, грудное вскармливание

Данные о применении клофарабина у беременных отсутствуют. В исследованиях на животных продемонстрирована репродуктивная токсичность клофарабина, включая тератогенность. Использование клофарабина во время беременности может явиться причиной серьезных аномалий развития плода. В связи с этим клофарабин не следует применять во время беременности, особенно во время первого триместра. Если беременность наступает во время терапии клофарабином, пациенты должны быть проинформированы о возможных неблагоприятных последствиях для плода.

Отсутствуют данные о способности клофарабина или его метаболитов экскретироваться в

грудное молоко. Однако в связи с возможностью развития серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, кормление необходимо прекратить до, во время и после лечения клофарабином.

Контрацепция. Фертильность

Во время лечения клофарабином женщины и мужчины, способные к деторождению, должны избегать зачатия детей и использовать эффективные методы контрацепции.

Данные о влиянии клофарабина на фертильность человека отсутствуют. Вместе с тем, ввиду того, что в доклинических исследованиях продемонстрированы токсические эффекты клофарабина в отношении репродуктивной системы самцов мышей, крыс и собак, а также самок мышей, перед началом лечения пациентам следует рекомендовать консультацию по вопросам планирования семьи.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Эффекты клофарабина в отношении способности управлять транспортными средствами, механизмами не изучены. Вместе с тем, пациенты должны быть предупреждены о возможном развитии таких нежелательных явлений, как головокружение, предобморочное состояние и обморок во время лечения клофарабином; им должны быть даны рекомендации избегать управления транспортными средствами, механизмами при наличии подобных реакций.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

До настоящего момента исследования лекарственных взаимодействий клофарабина не проводились. Однако, в лабораторных тестах не выявлено клинически значимых взаимодействий с другими препаратами.

Клофарабин практически не метаболизируется системой цитохрома P₄₅₀ (CYP). В связи с этим, взаимодействие с ингибиторами или индукторами цитохрома P₄₅₀, представляется маловероятным. Кроме того, низка вероятность того, что клофарабин в концентрации в плазме, достигающейся после внутривенной инфузии в дозе 52 мг/м²/сут, может ингибировать 1 из 5 основных изоформ CYP у человека (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4) или индуцировать 2 из этих изоформ (1A2 и 3A4). Таким образом, ожидается, что клофарабин не будет влиять на метаболизм активных веществ, являющихся субстратами данных ферментов.

Ввиду того, что клофарабин выводится в основном почками, следует избегать одновременного приема препаратов с нефротоксическим действием и элиминирующихся с помощью секреции в почечных канальцах, таких как НПВП, амфотерицин В, метотрексат, аминозиды, органоплатины, фоскарнет, пентамидин, циклоспорин, такролимус, ацикловир и валганцикловир, особенно во время 5-дневного периода введения клофарабина.

Печень является потенциальной мишенью для проявления цитотоксического действия, поэтому по возможности следует избегать одновременного назначения препаратов, обладающих гепатотоксическим действием.

Пациентов, получающих лекарственные средства, влияющие на артериальное давление или функцию сердца, следует тщательно наблюдать во время терапии клофарабином.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг/мл.

По 20 мг клофарабина во флаконе бесцветного стекла объемом 20 мл, укупоренном пробкой резиновой медицинской и обкатанном колпачком алюмопластиковым.

По 1 флакону в картонной коробке с инструкцией по применению.

Срок годности

3 года. Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C в защищенном от света и недоступном для детей месте.

Не замораживать!

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

220141, г. Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, д. 5, к. 2

Организация, принимающая претензии

Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси».

220141, г. Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, д. 5, корп. 2

Тел/факс: +375 (17) 369-30-49, e-mail: reclamation@iboch.bas-net.by