Атрианс — Atriance (Неларабин)

У пациентов с рефрактерными к химиотерапии или рецидивирующими заболеваниями: Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз; Т-клеточная лимфобластная лимфома.

Действующее вещество: Неларабин* (Nelarabine*)
Аналоги по АТХ: L01BB07 Неларабин
Фармакологическая группа: Противоопухолевое средство, антиметаболит [Антиметаболиты]

Описание лекарственной формы

Прозрачный бесцветный раствор без видимых механических включений.

Фармакологическое действие

Фармакологическое действие — цитотоксическое, противоопухолевое антиметаболическое.

Фармакодинамика

Неларабин является пролекарством 9-β-D-арабинофуранозилгуанина (ара-Г), аналога дезоксигуанозина. Под действием аденозиндезаминазы (АДА) 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.

Фармакокинетика

Всасывание. C_{max} ара-Г в плазме крови достигается по окончании инфузии неларабина и в среднем превышает, чем C_{max} неларабина, что предполагает быструю и интенсивную трансформацию пролекарства в лекарство. После двухчасовой инфузии неларабина в дозе 1500 мг/м^2 взрослым больным средние значения C_{max} неларабина и ара-Г составляли 13,9 и 115 мкмоль соответственно. Средние значения AUC неларабина и ара-Г после инфузии в дозе 1500 мг/м^2 — 13,5 и 571 мкмоль/ч соответственно. Внутриклеточная C_{max} для ара-ГТФ достигается через 3–25 ч при курсовом лечении. Средние внутриклеточные значения C_{max} и AUC ара-ГТФ — 95,6 мкмоль и 2214 мкмоль/ч для указанной дозы.

Связывание с белками плазмы крови и распределение. Неларабин и ара-Г характеризуются большим V_d. V_{ss} у взрослых и детей составлял соответственно 115 и 89,4 л/м^2. Кажущийся V_d ара-Г — 44,8 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-е, 3-и, 5-е 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-е, 3-и, 5-е» с увеличением значений C_{max} и $AUC_{0\text{-}t}$ 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 АДА 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, $T_{1/2}$ — 30 мин и 3 ч соответственно 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 и 125 л/ч/м^2 в первый день. 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 первый день.

Неларабин и ара-Г выводятся частично почками. Среднее количество, выводимое почками, составляет для неларабина и ара-Г 5,3 и 23,2% соответственно от введенной дозы в течение 24 ч после инфузии. Почечный клиренс составляет в среднем 16,4 л/ч для неларабина и 4,9 л/ч — для ара-Г.

Особые группы пациентов

Дети. Основные фармакокинетические параметры у детей сходны с таковыми у взрослых.

Пожилые. Нет отличий в основных фармакокинетических параметрах.

Пациенты с нарушением функции почек. В клинические исследования включались пациенты с Cl креатинина выше 80 мл/мин, с нарушением функции почек слабой (Cl креатинина 50–80 мл/мин) и умеренной (Cl креатинина <50 мл/мин) степени. Средний кажущийся клиренс ара-Г на 7% ниже у пациентов с умеренными нарушениями функции почек. Различий в эффективности и безопасности препарата не отмечено.

Пациенты с нарушением функции печени. Нет данных.

Клиническая фармакология

Клиническая эффективность и безопасность

Неларабин показал клиническую эффективность в рекомендованной дозе у взрослых пациентов и детей 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 (доверительный интервал (ДИ) 95%: 6–37%) при продолжительности полной ремиссии от 15 до 195 нед; 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 нед; 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 нед у детей и 6,3–195,4 нед у взрослых. В исследовании PGAA2001 данные о восстановлении гематологических показателей были получены у 21 из 27 пациентов, которым после терапии неларабином проводилась 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 проводилась трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. У 3 из них (50%) отмечено восстановление уровня нейтрофилов.

Интересно, что 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 трех детей с рефрактерным течением заболевания была достигнута полная ремиссия при необязательной нормализации гематологических параметров.

Показания препарата Атрианс®

У пациентов с рефрактерными к химиотерапии или рецидивирующими заболеваниями:

Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз;

Т-клеточная лимфобластная лимфома.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Применение при беременности и кормлении грудью

Нет данных.

Побочные действия

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 частые нежелательные явления: утомляемость, желудочно-кишечные расстройства, нарушения кроветворения, расстройства дыхательной системы и повышение температуры тела. Нейротоксичность дозозависима.

Частота возникновения нежелательных явлений классифицировалась следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); иногда (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные случаи (см. таблицу).

Взаимодействие

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 гликопротеина-Р и не подавляют активность цитохромов P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4). Кроме того, связывание неларабина и ара-Г с белками плазмы крови человека является слабым (<25%) и не зависит от концентрации. Таким образом, этот механизм не может в достаточной мере обеспечивать возможные лекарственные взаимодействия.

Пентостатин (дезоксикоформицин) является мощным ингибитором 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.

Способ применения и дозы

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

Препарат предназначен для в/в инфузий в неразведенном виде.

Взрослые (16 лет и старше). Рекомендуемая доза — 1500 мг/м^2, в/в, в течение 2 ч, в дни 1-й, 3-й и 5-й, каждые 21 день.

Дети (до 16 лет). Рекомендуемая доза — 650 мг/м^2, в/в, в течение 1 ч, последовательно 5 дней (дни 1–5-й), каждые 21 день.

Модификация дозы

Применение неларабина должно быть прекращено при первых признаках нейротоксичности второй 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.

Пациенты с нарушением функции почек: недостаточно данных для формирования конкретных рекомендаций по коррекции режима дозирования при Cl креатинина менее 50 мл/мин. Учитывая частичное выведение почками, требуется тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента.

Пациенты с нарушением функции печени: недостаточно данных для формирования конкретных рекомендаций по коррекции режима дозирования.

Передозировка

Не существует специфического антидота.

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

Лечение: симптоматическая терапия. Гемодиализ неэффективен.

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 явлений. Перечень нежелательных реакций, связанных с проявлением нейротоксичности, приведен в разделе «Побочные действия» настоящего описания.

Нейротоксичность является дозолимитирующим фактором. Применение неларабина должно быть прекращено при первых признаках нейротоксичности второй степени тяжести и выше по критериям токсичности Национального института рака.

К группе риска развития нейротоксических проявлений 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 синдрома 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 (см. также «Побочные действия»).

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.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. 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 автомобилем и работе с механизмами, требующей быстроты реакции.

Комментарий

За дополнительной информацией обращаться в представительство компании *GlaxoSmithKline*

Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3.

Тел: (495) 777-89-00; факс: (495) 777-89-04.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Условия хранения препарата Атрианс®

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности препарата Атрианс®

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.