

# 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 — арагуанозинтрифосфат (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  $1500 \text{ мг/м}^2$  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  $1500 \text{ мг/м}^2$  — 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  $89,4 \text{ л/м}^2$ . Кажущийся  $V_d$  ара-Г — 44,8 и  $32,1 \text{ л/м}^2$  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 лимфоцитах 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  $AUC_{0-t}$  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 АДА 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 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<sup>2</sup>.

Средний клиренс неларабина при введении в дозах от 104 до 2900 мг/ м<sup>2</sup> у взрослых и детей составлял соответственно 138 и 125 л/ч/м<sup>2</sup> в первый день. Кажущийся клиренс ара-Г сравним в обеих возрастных группах и составляет 9,5 л/ч/м<sup>2</sup> у взрослых и 10,8 л/ч/м<sup>2</sup> 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:

T-клеточный острый лимфобластный лейкоз;

T-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 ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); иногда ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), включая отдельные случаи (см. таблицу).

## Взаимодействие

30-минутная инфузия  $30 \text{ мг/м}^2$  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-P 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<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup>, 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 С1 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 °С. При температуре выше 30 °С 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.