

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

01.08.2018 № 1422

Реєстраційне посвідчення

№ UA/16862/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КЛОФАРАБІН-ВІСТА
(CLOFARABINE-VISTA)

Склад:

діюча речовина: клофарабін;

1 мл концентрату містить 1 мг клофарабіну;

1 флакон містить 20 мг клофарабіну;

допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби, антиметаболіти.

Код АТХ L01B B06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Клофарабін є пуриновим нуклеозидним антиметаболітом. Вважається, що його протипухлинна діяльність зумовлена трьома механізмами:

- інгібування ДНК-полімерази α , що призводить до припинення подовження ланцюга ДНК та/або синтезу/репарації ДНК;
- інгібування рибонуклеотидредуктази з виснаженням клітинного запасу дезоксинуклеотидтрифосфату (дНТФ);
- порушення цілісності мітохондріальної мембрани з вивільненням цитохрому С та інших факторів апоптозу, що призводить до запрограмованої загибелі клітин, навіть у лімфоцитах поза зоною ділення.

Клофарабін спочатку має дифундуватися або транспортуватися у клітини-мішені, де він послідовно фосфорилується внутрішньоклітинними кіназами до моно- та дифосфату, після чого утворюється активний кон'югат–клофарабін 5'-трифосфат. Клофарабін має високу афінність до одного з ферментів, які активують фосфорилування–дезоксипцитидинкінази, яка перевищує афінність природного субстрату дезоксипцитидинкінази–дезоксипцитидину.

Крім того, клофарабін більш стійкий до руйнування клітин під впливом аденозиндезамінази та менш чутливий до фосфоролітичного розщеплення порівняно з іншими активними речовинами свого класу, тоді як ступінь спорідненості клофарабінтрифосфату з ДНК-полімеразою α та рибонуклеотидредуктазою однаковий або перевищує такий у дезоксиаденозинтрифосфату.

Фармакодинамічні ефекти

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що клофарабін сповільнює ріст клітин і має цитотоксичну дію на велику кількість швидкопроліферуючих клітинних ліній у пухлинах

кровотворних клітин та солідних пухлинах. Також клофарабін був активний у відношенні лімфоцитів і макрофагів у стані спокою. Крім того, клофарабін сповільнював ріст пухлини і в деяких випадках спричиняв регресію імплантованих мишам ксенотрансплантатів людей та мишей.

Клінічна ефективність та безпека

Клінічна ефективність

Для забезпечення систематичної оцінки відповіді пацієнтів незалежний комітет з оцінки впливу Independent Response Review Panel (IRRP) встановив наступні показники відповіді на підставі даних Дитячої Онкологічної Групи (Children's Oncology Group), представлені у Таблиці 1:

Таблиця 1

CR = Повна ремісія	Пацієнти, які відповідають наступним критеріям: <ul style="list-style-type: none"> • Відсутні дані про циркулюючі бласти або екстрамедулярне захворювання • М1 кістковий мозок ($\leq 5\%$ бластів) • Відновлення периферичних показників (тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ та абсолютна кількість нейтрофілів $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$)
CRp = Повна ремісія крім повного відновлення кількості тромбоцитів	Пацієнти, які відповідають усім критеріям CR, крім повного відновлення кількості тромбоцитів до $> 100 \times 10^9/\text{л}$
PR = Часткова ремісія	Пацієнти, які відповідають наступним критеріям: <ul style="list-style-type: none"> • Повне зникнення циркулюючих бластів • М2 кістковий мозок ($\geq 5\%$ і $\leq 25\%$ бластів) та поява нормальних клітин-попередників • М1 кістковий мозок, який не відповідає критеріям CR або CRp
Загальна ремісія (OR)	(Кількість пацієнтів з CR + Кількість пацієнтів з CRp) / кількість пацієнтів, які отримували клофарабін

Безпеку та ефективність клофарабіну оцінювали у відкритому непорівняльному дослідженні фази I з підвищенням дози у 25 педіатричних пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним лейкозом (17 з гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ), 8 з гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ)), у яких стандартна терапія не дала результату або які не отримували іншу терапію. Лікування починали внутрішньовенною інфузією з дози $11,25 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ з подальшим підвищенням до 15, 30, 40, 52 та $70 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ протягом 5 днів, кожні 2–6 тижнів залежно від токсичності та відповіді на лікування. Дев'ять із 17 пацієнтів з ГЛЛ отримували клофарабін у дозі $52 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$. Із 17 пацієнтів з ГЛЛ двоє отримали повну ремісію (12 %; CR) і двоє - часткову ремісію (12 %, PR) при варіації дози. Дозообмежувальними токсичними реакціями у цьому дослідженні були гіпербілірубінемія, підвищений рівень трансаміназ і макулопапульний висип, які розвивалися при $70 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ (два пацієнти з ГЛЛ).

Ефективність клофарабіну (визначення частоти загальної ремісії (OR)) вивчали у багатоцентровому відкритому непорівняльному дослідженні II фази у пацієнтів із гострим лімфобластним лейкозом, яким діагноз був встановлений у віці до 21 року і які мали другий або наступний рецидив та/або рефрактерність до лікування (т.б. неефективність не менше двох попередніх курсів хіміотерапії).

Внутрішньовенну інфузію клофарабіну у максимально допустимій дозі $52 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$, що визначена у дослідженні фази I, описаному вище, застосовували протягом 5 днів кожні 2–6 тижнів. Основні результати цього дослідження наведені у Таблицях 2 і 3. 58/61 пацієнтів (95 %) попередньо отримували 2-4 курси індукційних хіміотерапевтичних схем, а в 18/61 пацієнтів

(30 %) було раніше проведено не менше однієї трансплантації гемопоетичних стволових клітин. Середній вік пацієнтів (37 чоловічої статі, 24 жіночої статі)–12 років.

Застосування клофарабіну 31-му з 33 пацієнтів (94 %) призвело до різкого та швидкого зменшення кількості лейкозних клітин у периферичній крові, які мали абсолютний показник бластів на початковому рівні. Повна ремісія (CR + CRp) була у 12 пацієнтів, середній час виживання був 66,6 тижня з дати припинення збору даних. Ремісія спостерігалася при різних імунофенотипах ГЛЛ, у тому числі пре-B-клітинний та пре-T-клітинний.

Хоча частота трансплантації гемопоетичних стволових клітин не була кінцевою точкою дослідження, 10/61 пацієнтів (16 %) її було проведено після лікування клофарабіном (3 після досягнення повної ремісії, 2 після повної ремісії крім повного відновлення кількості тромбоцитів, 3 після часткової ремісії, 1 пацієнт з неефективним лікуванням за критеріями IRRP, та 1, стан якого не можна було оцінити за критеріями IRRP). Тривалість відповіді є змішаною у пацієнтів, яким зробили трансплантацію гемопоетичних стволових клітин.

Таблиця 2

Результати ефективності базового дослідження у пацієнтів із гострим лімфобластним лейкозом, яким діагноз був встановлений у віці до 21 року і які мали другий або наступний рецидив та/або рефрактерність до лікування				
Терапевтичний ефект	ІТТ* пацієнти (n = 61)	Медіана тривалості ремісії (тижні) (95 % CI)	Медіана часу до рецидиву (тижні)** (95 % CI)	Медіана загального виживання (тижні) (95 % CI)
Повна ремісія (CR + CRp)	12 (20 %)	32,0 (9,7 до 47,9)	38,2 (15,4 до 56,1)	69,5 (58,6 до –)
CR	7 (12 %)	47,9 (6,1 до –)	56,1 (13,7 до –)	72,4 (66,6 до –)
CRp	5 (8 %)	28,6 (4,6 до 38,3)	37,0 (9,1 до 42)	53,7 (9,1 до –)
PR	6 (10 %)	11,0 (5,0 до –)	14,4 (7,0 до –)	33,0 (18,1 до –)
CR + CRp + PR	18 (30 %)	21,5 (7,6 до 47,9)	28,7 (13,7 до 56,1)	66,6 (42,0 до –)
Неефективне лікування	33 (54 %)	н/з	4,0 (3,4 до 5,1)	7,6 (6,7 до 12,6)
Неможливо оцінити	10 (16 %)	н/з		
Всі пацієнти	61 (100 %)	н/з	5,4 (4,0 до 6,1)	12,9 (7,9 до 18,1)

*ІТТ = популяція пацієнтів, які отримали лікування
 ** Живі пацієнти, та пацієнти у період ремісії під час останнього спостереження оцінювалися на момент аналізу.

Таблиця 3

Індивідуальна тривалість ремісії та виживання пацієнтів, які досягли CR або CRp.

Найкраща відповідь	Час до OR (тижні)	Тривалість ремісії (тижні)	Загальне виживання (тижні)
Пацієнти, які не отримали трансплантацію			
CR	5,7	4,3	66,6

CR	14,3	6,1	58,6
CR	8,3	47,9	66,6
CR _p	4,6	4,6	9,1
CR	3,3	58,6	72,4
CR _p	3,7	11,7	53,7
Пацієнти, які перенесли трансплантацію під час ремісії *			
CR _p	8,4	11,6+	145,1+
CR	4,1	9,0+	111,9+
CR _p	3,7	5,6+	42,0
CR	7,6	3,7+	96,3+
Пацієнти, які перенесли трансплантацію після альтернативної терапії або рецидиву *			
CR _p	4,0	35,4	113,3+**
CR	4,0	9,7	89,4***

* Тривалість ремісії оцінена під час трансплантації

** Пацієнту проведено трансплантацію після альтернативної терапії

*** Пацієнту проведено трансплантацію після рецидиву

Фармакокінетика.

Фармакокінетику клофарабіну вивчали у 40 хворих пацієнтів віком від 2 до 19 років з рецидивуючим або рефрактерними до лікування ГЛЛ або ГМЛ. Пацієнти були зараховані в одну фазу I (n = 12) або дві фази II (n = 14/n = 14) досліджень безпеки та ефективності та отримували декілька доз клофарабіну у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Таблиця 4

Фармакокінетика у пацієнтів віком від 2 до 19 років з рецидивуючими або рефрактерними до лікування ГЛЛ або ГМЛ після багаторазового внутрішньовенного інфузійного введення клофарабіну		
Параметри	Оцінки, засновані на некомпартментному методі (n = 14/n = 14)	Оцінки, засновані на інших методах
Розподіл:		
Об'єм розподілу	172 л/м ²	
Зв'язування з білками плазми крові		47,1 %
Сироватка крові		27,0 %
Виведення:		
Період напіввиведення клофарабіну	5,2 години	
Період напіввиведення клофарабін трифосфату		> 24 годин
Загальний кліренс	28,8 л/х/м ²	
Нирковий кліренс	10,8 л/х/м ²	
Виведення нирками введеної дози	57 %	

Багатофакторний аналіз показав, що фармакокінетика клофарабіну залежить від маси тіла і хоча кількість лейкоцитів в крові впливає на фармакокінетику клофарабіну, даний фактор є недостатнім для підбору індивідуальної дози для пацієнта залежно від кількості лейкоцитів. Внутрішньовенна інфузія клофарабіну у дозі 52 мг/м² поверхні тіла, при широкому діапазоні величини маси тіла пацієнтів, призводила до еквівалентної експозиції. Проте, максимальна концентрація (C_{max}) клофарабіну була зворотно пропорційною до маси тіла пацієнта, і тому у маленьких дітей у кінці інфузії C_{max} може бути вищою, ніж у дитини з масою

тіла 40 кг, яка отримує таку саму дозу клофарабіну на 1 м². Тому для дітей з масою тіла менше 20 кг слід розглянути питання про збільшення часу інфузії.

Клофарабін виводиться як нирками, так і позанирковим шляхом. Близько 60 % введеної дози клофарабіну через 24 години виводиться нирками у незмінному вигляді. Кліренс клофарабіну значно перевищує клубочкову фільтрацію, що свідчить про те, що основними механізмами ниркової елімінації є не тільки клубочкова фільтрація, але й канальцева секреція. Оскільки клофарабін практично не метаболізується ізоферментами цитохрому P450 (CYP), шляхи позаниркової екскреції на теперішній час залишаються невідомими.

Жодних відмінностей у фармакокінетиці у пацієнтів з ГЛЛ або ГМЛ, а також між чоловіками та жінками не виявлено.

У даній популяції не виявлено взаємозв'язку між системною експозицією клофарабіну або клофарабін трифосфату та ефективністю або токсичністю препарату.

Окремі групи пацієнтів.

Дорослі (від 21 до 65 років)

На даний час недостатньо даних щодо безпеки та ефективності застосування клофарабіну дорослим пацієнтам. Проте фармакокінетика клофарабіну у дорослих із рецидивуючими або рефрактерними до лікування ГЛЛ після одноразового внутрішньовенного введення клофарабіну у дозі 40 мг/м² протягом 1 години була порівнянна з описаною вище фармакокінетикою у пацієнтів віком від 2 до 19 років з рецидивуючими або рефрактерними до лікування ГЛЛ або ГМЛ після внутрішньовенної інфузії 52 мг/м² клофарабіну протягом 2 годин 5 днів поспіль.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

На даний час недостатньо даних щодо безпеки та ефективності застосування клофарабіну.

Пацієнти з нирковою недостатністю

На даний час існують обмежені дані про фармакокінетику клофарабіну у педіатричних пацієнтів зі зниженим кліренсом креатиніну, але ці дані свідчать про те, що клофарабін може накопичуватися в організмі цих пацієнтів.

Дані популяційної фармакокінетики у дорослих та педіатричних пацієнтів зі стабільним помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну від 30 до 60 мл/хв) підтвердили, що при зниженні дози на 50 % досягалася така сама системна експозиція клофарабіну, як і у пацієнтів з нормальною функцією нирок, які отримували стандартну дозу клофарабіну.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Відсутній досвід застосування клофарабіну пацієнтам із печінковою недостатністю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гострого лімфобластного лейкозу у дітей з рецидивами або рефрактерного до терапії після застосування щонайменше двох попередніх схем лікування і при відсутності іншого способу досягнення стійкої ремісії.

Безпеку та ефективність оцінювали у пацієнтів віком до 21 року на момент встановлення діагнозу.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до клофарабіну або до будь-якої з допоміжних речовин.

Важка ниркова недостатність.

Важкі порушення печінки.

Період годування груддю (слід припинити грудне вигодовування до, під час лікування та після припинення лікування препаратом Клофарабін-Віста).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальних досліджень щодо взаємодії клофарабіну не проводили.

Не виявлено клінічно значущих взаємодій з іншими лікарськими засобами або впливу на результати лабораторних досліджень.

Клофарабін практично не метаболізується ферментною системою цитохрому P450 (CYP). Тому малоімовірна взаємодія з активними речовинами, здатними інгібувати або індукувати ізоферменти цитохрому P450 (CYP). Крім того, клофарабін може інгібувати будь-який із п'яти основних ізоферментів CYP в людини (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 та 3A4) або індукувати два з цих ізоферментів (1A2 і 3A4) при концентрації у плазмі крові, досягнутої після внутрішньовенної інфузії у дозі 52 мг/м²/добу. Таким чином очікується, що клофарабін не буде впливати на метаболізм активних речовин, що є субстратами даних ізоферментів.

Клофарабін виводиться в основному нирками. Тому слід уникати супутнього застосування лікарських засобів, які мають нефротоксичну дію або виводяться шляхом секреції у ниркових каналцях (нестероїдні протизапальні засоби, амфотерицин В, метотрексат, амінозиди, фоскарнет, пентамідин, циклоспорин, такролімус, ацикловір і валганцикловір), особливо під час п'ятиденного періоду застосування клофарабіну; перевагу слід надавати тим лікарським засобам, які не мають нефротоксичної дії.

Оскільки печінка є потенціальним органом-мішенню для прояву цитотоксичної дії, по можливості, слід уникати одночасного застосування препаратів, які мають гепатотоксичну дію. Пацієнтів, які отримують лікарські засоби, що впливають на артеріальний тиск або функцію серця, слід ретельно контролювати під час терапії клофарабіном.

Особливості застосування.

Клофарабін-Віста є потужним протипухлинним препаратом з потенційно значущими гематологічними та негематологічними побічними ефектами.

Під час лікування клофарабіном слід уважно моніторити наступні показники:

- загальний аналіз крові з регулярним підрахунком кількості тромбоцитів; у пацієнтів, у яких розвиваються цитопенії, ці аналізи слід повторювати частіше;
- функцію нирок і печінки до, під час активного лікування та після лікування; при суттєвому підвищенні концентрації креатиніну або білірубіну лікування клофарабіном слід негайно припинити;
- дихальну функцію, артеріальний тиск, водно-електролітний баланс та масу тіла під час та одразу після п'ятиденної терапії клофарабіном.

Слід очікувати пригнічення функції кісткового мозку, яке, як правило, є зворотним та дозозалежним. У пацієнтів, які отримували лікування клофарабіном, спостерігалася важка супресія кісткового мозку, у тому числі нейтропенія, анемія та тромбоцитопенія. Були повідомлення про кровотечі, включаючи мозкові, шлунково-кишкові та легеневі кровотечі, які могли бути летальними. Більшість випадків були пов'язані з тромбоцитопенією. Крім того, у клінічних дослідженнях на початку лікування у більшості пацієнтів спостерігалися гематологічні порушення, які були проявами лейкозу. Внаслідок наявного послаблення імунітету та тривалої нейтропенії, яка може розвиватися при лікуванні клофарабіном, пацієнти мають ризик розвитку важких супутніх інфекцій, у тому числі сепсису з потенційно летальним наслідком. За пацієнтами необхідно постійно спостерігати на предмет ознак та симптомів інфекції та проводити відповідне лікування.

Під час лікування клофарабіном були випадки ентероколіту, включаючи нейтропенічний коліт, тифліт та коліт, спричинений *Clostridium difficile*, який найчастіше розвивався протягом 30 днів після лікування та при застосуванні комбінованої хіміотерапії. Ентероколіт може призвести до розвитку таких ускладнень як некроз, перфорація кишечника або сепсис, які можуть мати

летальний наслідок. Тому за пацієнтами необхідно спостерігати для своєчасного виявлення симптомів та ознак ентероколіту.

При застосуванні клофарабіну повідомляли про розвиток синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу, включаючи летальні наслідки. При розвитку ексfolіативного або бульозного висипання або при підозрі на розвиток синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу терапію клофарабіном слід припинити.

Застосування клофарабіну призводить до швидкого зниження лейкозних клітин у периферичній крові. Пацієнтів, які отримують лікування клофарабіном, необхідно постійно контролювати на предмет виникнення у них проявів та симптомів синдрому лізису пухлин та вивільнення цитокінів (наприклад, тахіпное, тахікардія, гіпотонія, набряк легенів), які можуть розвинути у синдром системної запальної реакції (ССЗР), синдром підвищеної проникності капілярів та/або поліорганної дисфункції.

- У випадку очікування розвитку гіперурикемії, яка виникає при лізисі пухлини слід розглянути необхідність профілактичного застосування алопуринолу.
- Пацієнтам необхідне внутрішньовенне введення рідин протягом усього п'ятиденного періоду лікування клофарабіном для зменшення ефекту лізису пухлини та інших ускладнень.
- Профілактичне застосування глюкокортикостероїдів (наприклад, 100 мг/м² гідрокортизону з 1-го по 3-й день циклу терапії клофарабіном) може бути корисним для запобігання розвитку ССЗР або синдрому підвищеної проникності капілярів.

При виникненні ранніх ознак ССЗР, синдрому підвищеної проникності капілярів або вираженої органної дисфункції слід негайно припинити введення клофарабіну та розпочати лікування цих важких ускладнень. Крім того, лікування клофарабіном слід припинити у випадку зниження артеріального тиску з будь-якої причини під час п'ятиденного періоду введення препарату. Після стабілізації стану пацієнта та відновлення функції органів до початкового рівня можна розглянути питання про відновлення терапії клофарабіном, як правило, у меншій дозі.

Більшість пацієнтів, які реагують на клофарабін, отримують відповідь після 1 або 2 циклів лікування. Тому потрібно оцінювати потенційну користь та ризики, пов'язані з продовженням терапії у пацієнтів, які не мають гематологічного та/або клінічного покращання після двох циклів лікування.

Пацієнти з захворюваннями серця або які приймають препарати, що впливають на артеріальний тиск або функцію серця, повинні знаходитись під постійним медичним наглядом під час терапії клофарабіном.

Відсутній досвід застосування у клінічних випробуваннях клофарабіну педіатричним пацієнтам з нирковою недостатністю (у клінічних випробуваннях зазначається як двократне або більше перевищення концентрації креатиніну в сироватці крові), однак слід враховувати, що клофарабін виводиться переважно нирками.

Фармакокінетичні дані вказують на те, що клофарабін може накопичуватися у пацієнтів зі зниженим кліренсом. Тому клофарабін слід застосовувати з обережністю пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня.

Профіль безпеки клофарабіну в пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю або у пацієнтів на гемодіалізі не встановлений. У пацієнтів, які отримують клофарабін, можуть спостерігатися блювання та діарея, тому пацієнтів слід попередити про супутні засоби для профілактики зневоднення.

Пацієнтів слід проінформувати про необхідність звернення за медичною допомогою при появі запаморочення, непритомності або при зменшенні діурезу. Може бути розглянуте питання профілактичного прийому протиблювальних засобів.

Відсутній досвід застосування клофарабіну пацієнтам з порушенням функції печінки (при концентрації білірубіну сироватки крові > 1,5 x ВМН у поєднанні зі збільшенням активності АСТ та АЛТ > 5 x ВМН), але печінка є органом-мішенню токсичності клофарабіну. Тому

клофарабін необхідно застосовувати з обережністю при легкій та помірно вираженій печінковій недостатності. У разі можливості слід уникати супутнього застосування гепатотоксичних лікарських засобів.

Якщо у пацієнта розвивається гематологічна токсичність у вигляді нейтропенії 4 ступеня важкості (АЧН < 0,5 x10⁹/л) тривалістю ≥ 4 тижнів, то в наступному циклі слід зменшити дозу клофарабіну на 25 %.

Усім пацієнтам, у яких розвинулась важка негематологічна токсичність (III ступінь важкості згідно з Загальними критеріями токсичності Національного інституту раку США (СТС NCI США)) у третьому циклі, важка токсичність тривалістю більше 14 днів (крім нудоти та блювання), або неінфекційна негематологічна токсичність, яка загрожує життю або призводить до інвалідизації (IV ступінь важкості згідно СТС NCI США), лікування клофарабіном слід припинити.

У пацієнтів, які перенесли трансплантацію гемопоетичних стоволових клітин, може бути вищий ризик гепатотоксичності у вигляді розвитку вено-оклюзійної хвороби після лікування клофарабіном (40 мг/м²) у комбінації з етопозидом (100 мг/м²) та циклофосфамідом (440 мг/м²). У дітей та дорослих пацієнтів спостерігалися небажані реакції серйозної гепатотоксичності у вигляді вено-оклюзійної хвороби, які могли закінчуватися летально. Більшість пацієнтів отримували схеми, які включали бусульфан, мелфалан та/або комбінацію з циклофосфамідом та загальне опромінення організму.

У дослідженні I/II фази комбінованої терапії клофарабіном у пацієнтів дитячого віку з рецидивуючим або рефрактерним до лікування гострим лейкозом спостерігалися важкі гепатотоксичні ускладнення. На даний час існують обмежені дані щодо безпеки та ефективності застосування клофарабіну при застосуванні більше трьох циклів лікування.

Кожен флакон Клофарабін-Вісти містить 180 мг хлориду натрію, що еквівалентно 3,08 ммоль (або 70,77 мг) натрію, і це слід враховувати для пацієнтів з контрольованою натрієвою дієтою.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності.

Відсутні дані про застосування клофарабіну вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Клофарабін може спричинити розвиток серйозних вроджених дефектів. Препарат Клофарабін-Віста не слід застосовувати у період вагітності, особливо у I триместрі вагітності.

Жінки, які можуть завагітніти.

Якщо жінка завагітніла під час лікування клофарабіном, то її слід попередити про можливий негативний вплив на плід.

Фертильність.

Токсичний вплив на репродуктивні органи тварин при дослідженні загальної токсичності свідчать про потенційний вплив на фертильність чоловіків і жінок. Досліджень щодо впливу клофарабіну на фертильність людини не проводили.

Період годування груддю.

Невідомо, чи екскретується клофарабін у грудне молоко. Проте через можливі серйозні побічні реакції у грудних дітей слід припинити грудне годування до, під час лікування та після припинення лікування препаратом Клофарабін-Віста.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження щодо впливу клофарабіну на здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами відсутні. Проте пацієнтам необхідно повідомити про можливість розвитку побічних реакцій (запаморочення,

непритомність) у період лікування; при розвитку вищезазначених симптомів не слід керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування проводити під контролем лікаря, який має досвід лікування пацієнтів із гострим лейкозом.

Дорослі

На даний час відсутні достатні дані щодо ефективності та безпеки клофарабіну у дорослих пацієнтів.

Діти (≥ 1 року)

Рекомендована доза клофарабіну становить 52 мг/м^2 площі поверхні тіла.

Препарат вводиться внутрішньовенно протягом не менше 2 годин щоденно 5 днів підряд. Площу поверхні тіла необхідно розраховувати на підставі фактичного росту та маси тіла пацієнта перед початком кожного циклу. Цикли терапії слід повторювати через кожні 2-6 тижня (від першого дня попереднього циклу) після відновлення нормального гемопоезу (тобто при абсолютній кількості нейтрофілів $\geq 0,75 \times 10^9/\text{л}$) та повернення функції органів до початкового рівня. У пацієнтів з проявами вираженої токсичності слід зменшити дозу у наступному циклі на 25 %.

На даний час існують обмежені дані щодо безпеки та ефективності застосування клофарабіну при застосуванні більше 3-х циклів лікування.

У більшості пацієнтів, які відповідають на лікування клофарабіном, ремісія досягається після одного 1-2 циклів терапії. Тому у пацієнтів без гематологічного та/або клінічного покращання після двох циклів терапії лікар повинен оцінити співвідношення потенційного ризику та користі від продовження лікування.

Діти (маса тіла $< 20 \text{ кг}$)

Для зменшення тривожності та дратівливості, а також для запобігання надмірно високих концентрацій клофарабіну у крові час інфузії в дітей з масою тіла менше 20 кг має бути більше 2 годин.

Діти (< 1 року)

Відсутні дані щодо фармакокінетики, безпеки та ефективності клофарабіну у дітей до 1 року. Тому відсутні рекомендації щодо дозування у дітей < 1 року.

Зниження дози для пацієнтів із гематологічною токсичністю.

Якщо кількість нейтрофілів не відновлюється через 6 тижнів після початку циклу лікування, то необхідно провести аспірацію або біопсію кісткового мозку для визначення можливої рефрактерності захворювання до лікування. У випадку відсутності ознак персистуючого лейкозу після відновлення кількості нейтрофілів до $\geq 0,75 \% \times 10^9/\text{л}$ у наступному циклі рекомендується зменшити дозу на 25 % порівняно з попереднім дозуванням. Якщо у пацієнтів кількість нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ зберігається більше 4 тижнів після початку останнього циклу, то в наступному циклі рекомендується зменшити дозу на 25 %.

Зниження дози для пацієнтів із негематологічною токсичністю.

Інфекційні явища

При розвитку у пацієнта клінічно значущої інфекції терапію клофарабіном слід відкласти до зникнення клінічних симптомів інфекційного захворювання, після чого терапію можна відновити із застосуванням повної дози. При повторному розвитку клінічно значущої інфекції терапію клофарабіном слід призупинити до зникнення клінічних симптомів інфекційного захворювання, після чого відновити лікування, зменшивши дозу на 25 %.

Неінфекційні явища

Якщо у пацієнта розвивається один або більше проявів важкої токсичної дії (токсичність III ступеня важкості згідно СТС NCI США, за винятком нудоти та блювання), терапію слід відкласти до припинення ознак токсичної дії, поки показники стану пацієнта не повернуться до

початкового рівня або до того моменту, коли ступінь токсичності припинить бути важким за вираженістю, а потенційна користь від продовження лікування клофарабіном буде перевищувати ризик, пов'язаний із його застосуванням. У такому випадку рекомендується зменшити разові дози клофарабіну на 25 %.

Якщо у пацієнта повторно спостерігається той самий прояв токсичності, лікування слід відкласти до відновлення показників стану пацієнта до початкових рівнів або до того моменту, коли ступінь токсичності зменшиться, а потенційна користь від продовження лікування клофарабіном буде перевищувати ризик, пов'язаний з його застосуванням. У такому випадку рекомендується зменшити разові дози клофарабіну ще на 25 %.

Якщо у пацієнта втретє розвивається прояв важкої токсичної, а також ознаки важкої інтоксикації не піддаються лікуванню протягом 14 днів (за винятком блювання та нудоти), або при наявності проявів токсичності, яка загрожує життю або призводить до інвалідизації (IV ступінь важкості згідно СТС NCI США), лікування клофарабіном слід припинити.

Спеціальні групи пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Існують обмежені дані, які вказують на накопичення клофарабіну у пацієнтів зі зниженим кліренсом креатиніну. Клофарабін протипоказаний пацієнтам з важкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв), при нирковій недостатності легкого та середнього ступеня важкості при застосуванні даного препарату слід дотримуватися обережності.

У пацієнтів з нирковою недостатністю середнього ступеня важкості (кліренс креатиніну від 60 до 30 мл/хв) необхідне зниження дози на 50 %.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Досвід застосування клофарабіну пацієнтам із порушеннями функції печінки (білірубін сироватки крові > 1,5 x ВМН; АСТ та АЛТ > 5 x ВМН) відсутній, але печінка є потенційним органом-мішенню для токсичного впливу. Тому клофарабін протипоказаний пацієнтам із важкою печінковою недостатністю та його слід з обережністю застосовувати пацієнтам з легким та середнім ступенем пошкодження печінки.

Спосіб застосування

Препарат Клофарабін–Віста – концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл, необхідно розводити перед введенням. Препарат фільтрувати за допомогою стерильного фільтра для шприца з розміром пор 0,2 мкм а потім розбавляти 0,9 % розчином натрію хлориду до об'ємів, наведених у таблиці нижче. Однак залежно від стану пацієнта та рішення лікаря остаточний об'єм приготовленого розчину для інфузій може відрізнятись від рекомендованих нижче об'ємів інфузійного розчину. (У випадку відсутності стерильного фільтра з розміром пор 0,2 мкм концентрат слід попередньо профільтрувати за допомогою фільтра з розміром пор 5 мкм, розвести, а потім ввести через вмонтований у систему для внутрішньовенного введення фільтр з розміром пор 0,22 мкм).

Таблиця 5

Рекомендована схема розведення препарату на підставі рекомендованої дози клофарабіну 52 мг/м ² /добу		
Площа поверхні тіла, м ²	Концентрат, мл*	Загальний об'єм приготовленого розчину, мл
≤ 1,44	≤ 74,9	100
Від 1,45 до 2,04	Від 75,4 до 124,8	150
Від 2,41 до 2,50	Від 125,3 до 130,0	200

* - 1 мл концентрату містить 1 мг клофарабіну.
1 флакон по 20 мл містить 20 мг клофарабіну.
Тому для пацієнтів з поверхнею тіла ≤ 0,38 м² для приготування рекомендованої добової дози клофарабіну

необхідна лише частина вмісту одного флакона. Проте для пацієнтів з поверхнею тіла $> 0,38 \text{ м}^2$ для приготування рекомендованої добової дози клофарабіну буде необхідним вміст від 1 до 7 флаконів.

Розведений концентрат має бути прозорим та безбарвним розчином. Перед введенням розчин слід візуально перевірити на наявність сторонніх тіл та зміну кольору.

Клофарабін-Віста призначений лише для одноразового використання. Невикористаний розчин слід знищити. Рекомендується використовувати одноразові рукавички та захисний одяг. При контакті препарату з очима, шкірою або слизовими оболонками потрібно негайно промити їх великою кількістю води.

Препарат Клофарабін-Віста не слід змішувати з іншими лікарськими засобами або вводити інші препарати через ту саму систему для внутрішньовенного введення.

Діти.

Відсутні дані щодо фармакокінетики, безпеки та ефективності при застосуванні клофарабіну дітям до 1 року, тому відсутні рекомендації щодо дозування для дітей віком до 1 року.

Передозування.

Відсутня інформація про випадки передозування. Проте можливими симптомами передозування можуть бути нудота, блювання, діарея та важка супресія кісткового мозку. На даний час найбільша добова доза, введена людині, становить 70 мг/м^2 протягом 5 днів поспіль двом дітям із ГЛЛІ. Токсичні реакції, що спостерігалися у цих пацієнтів, включали блювання, гіпербілірубінемію, підвищені рівні трансаміназ і макулопапульозне висипання. Специфічні антидоти відсутні. Рекомендується термінове припинення терапії, ретельний нагляд та відповідне симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

Практично у всіх пацієнтів (98 %) відзначалася як мінімум, одна побічна реакція, яка була пов'язана з клофарабіном. Найчастіше спостерігалися нудота (61 %), блювання (59 %), фебрильна нейтропенія (35 %), головний біль (24 %), висип (21 %), діарея (20 %), свербіж (20 %), долонно-підшовна еритродизестезія (15 %), підвищена втомлюваність (14 %), тривожність (12 %), запалення слизової оболонки (11 %) та приливи (11 %).

У 68 пацієнтів (59 %) відзначалося щонайменше одне серйозне побічне явище, пов'язане із застосуванням клофарабіну. 1 пацієнт припинив лікування через розвиток IV ступеня гіпербілірубінемії, який вважався пов'язаним із застосуванням клофарабіну у дозі $52 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$. 3 хворих померли від побічних явищ, які також вважалися пов'язаними із застосуванням клофарабіну: 1 пацієнт помер від дихальної недостатності, гепатотоксичності та синдрому підвищеної проникності капілярів; один пацієнт від сепсису поліорганної недостатності; та один пацієнт від септичного шоку та поліорганної недостатності.

Інформація даного розділу ґрунтується на даних, отриманих з клінічних досліджень, у яких 115 пацієнтів (віком > 1 і ≤ 21 років) з ГЛЛІ або ГМЛІ отримували лікування клофарабіном у дозі 52 мг/м^2 щоденно протягом 5 днів.

Наведені нижче небажані реакції розподілені за частотою та системно-органими класами (СОК): дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) та дуже рідко ($< 1/10000$). Побічні реакції, отримані у постмаркетинговий період, також включені в Таблицю 6 із зазначенням частоти їх виникнення: частота невідома (неможливо оцінити з доступних даних). У кожній частотній групі побічні реакції зазначені у порядку зменшення серйозності проявів.

В пацієнтів з пізніми стадіями ГЛЛІ або ГМЛІ можуть бути супутні стани, які ускладнюють причинно-наслідкову оцінку побічних реакцій через різні симптоми, пов'язані з основним захворюванням, його прогресуванням та супутнім застосуванням лікарських засобів.

Таблиця 6

Побічні реакції, пов'язані з застосуванням клофарабіну з частотою $\geq 1/100$ ($y > 1/115$ пацієнтів) у клінічних випробуваннях та у постмаркетинговий період	
Інфекції та інвазії	Часто: септичний шок*, сепсис, бактеріємія, пневмонія, простий герпес, оперізувальний герпес, оральний кандидоз Частота невідома: коліт, спричинений <i>Clostridium difficile</i>
Доброякісні та злоякісні новоутворення (включаючи кістки та поліпи)	Часто: синдром лізису пухлин*
З боку системи крові та лімфатичної системи	Дуже часто: фебрильна температура Часто: нейтропенія
З боку імунної системи	Часто: гіперчутливість
З боку обміну речовин, метаболізму	Часто: анорексія, зниження апетиту, дегідратація Частота невідома: гіпонатріємія
Психічні розлади	Дуже часто: тривога Часто: ажитація, неспокій, зміна психічного статусу
Неврологічні розлади	Дуже часто: головний біль Часто: сонливість, периферична невропатія, парестезія, запаморочення, тремор
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Часто: гіпоакузія (туговухість)
Кардіальні порушення	Часто: перикардіальний випіт*, тахікардія*
З боку судин	Дуже часто: припливи * Часто: артеріальна гіпотензія*, синдром підвищеної проникності капілярів, гематома
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Часто: респіраторний дистрес-синдром, носова кровотеча, диспное, тахіпное, кашель
Шлунково-кишкові розлади	Дуже часто: нудота, блювання, діарея Часто: крововиливи у слизову порожнину рота, кровоточивість ясен, кроваве блювання, біль у животі, стоматити, біль в епігастрії, прокталгія, виразки на слизовій порожнині рота Частота невідома: підвищення активності амілази та ліпази у сироватці крові на тлі панкреатиту; ентероколіти, нейтропенічний коліт, запалення сліпої кишки
З боку гепатобіліарної системи	Часто: гіпербілірубінемія, жовтяниця, вено-оклюзивна хвороба, підвищення активності АЛТ* та АСТ* , печінкова недостатність Нечасто: гепатит
Загальні розлади та зміни у місці введення	Дуже часто: підвищена втомлюваність, підвищення температури тіла, запалення слизових оболонок Часто: поліорганна недостатність, синдром системної запальної реакції *, біль, озноб, дратівливість, набряк, периферичні набряки, відчуття жару, відчуття нездужання
Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини	Дуже часто: долонно-підшовна еритродизестезія, свербіж Часто: макуло-папульозне висипання, петехії, еритема, висипання, відшарування рогового шару епітелію, генералізоване свербляче висипання, алопеція, гіперпігментація шкіри,

	генералізована еритема, еритематозне висипання, сухість шкіри, гіпергідроз <i>Невідома частота:</i> синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз
<i>З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i>	<i>Часто:</i> біль у кінцівках, міалгія, біль у кістках, біль у грудній клітині, артралгія, біль у ділянці шиї та спини
<i>З боку сечовидільної системи</i>	<i>Часто:</i> гематурія* <i>Часто:</i> ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність
<i>Дослідження</i>	<i>Часто:</i> зниження маси тіла
<i>Травми, інтоксикації та ускладнення маніпуляцій</i>	<i>Часто:</i> забій

* = див. нижче

** Усі побічні реакції, що виникають принаймні двічі (тобто 2 або більше випадки (1,7 %)) включені в цю таблицю
З боку системи крові та лімфатичної системи

Найчастішими порушеннями у пацієнтів, які отримували клофарабін, були анемія (83,3 %; 95/114); лейкопенія (87,7 %; 100/114); лімфопенія (82,3 %; 93/113), нейтропенія (63,7 %; 72/113) та тромбоцитопенія (80,7 %; 92/114). Більшість із цих подій становили більше 3 випадків.

У постмаркетинговий період були повідомлення про пролонговані цитопенії (тромбоцитопенія, анемія, нейтропенія та лейкопенія) та недостатність кісткового мозку. При тромбоцитопенії спостерігались кровотечі. Також було повідомлення про розвиток кровотеч, включаючи церебральні, шлунково-кишкові або легеневі крововиливи, які можуть бути летальними.

Судинні розлади

У 64/115 пацієнтів (55,7 %) спостерігали, принаймні, 1 порушення з боку судин. У 23-х із 115 пацієнтів були судинні порушення, які були пов'язані з клофарабіном. Найчастіше повідомляли про припливи до шкірних покривів (13 випадків, несерйозні) та гіпотензія (5 випадків, серйозні). Проте більшість цих випадків артеріальної гіпотензії було зареєстровано у пацієнтів із важкими супутніми захворюваннями.

Кардіальні порушення

У 50 % пацієнтів спостерігали принаймні 1 порушення з боку серця. 11 випадків зі 115 пацієнтів були розцінені як пов'язані з прийомом клофарабіну, найчастіше виникала тахікардія 6,1 % (7/115). Більшість побічних ефектів з боку серця були зареєстровані протягом перших 2 циклів.

У 10/115 пацієнтів (9 %) були зареєстровані перикардальний випіт та перикардит, які у більшості випадків були безсимптомними зі слабо вираженими або клінічно незначними ознаками, які виявлялися при ехокардіографічному дослідженні. Три з цих подій були оцінені як пов'язані з клофарабіном: перикардальний випіт (2 події, 1 з них серйозна) та перикардит (1—несерйозна). У двох пацієнтів перикардальний випіт був клінічно значущим і супроводжувався порушеннями гемодинаміки.

Інфекції та зараження

В 48 % пацієнтів повідомляли про розвиток бактеріальних, грибкових та/або вірусних інфекцій, пов'язаних із застосуванням клофарабіну. У цілому 83 % пацієнтів зазнали щонайменше одну інфекцію після лікування клофарабіном, включаючи грибкові, вірусні та бактеріальні інфекції. 21 побічна реакція (18,3 %) вважалася такою, що були пов'язані з клофарабіном, з яких одна подія пов'язана з катетером, дві з сепсисом та два випадки— з септичним шоком (1 пацієнтка загинула).

У постмаркетинговий період були зареєстровані бактеріальні, грибкові та вірусні інфекції, які могли бути летальними, оскільки могли призвести до септичного шоку, дихальної недостатності, ниркової недостатності та/або подіорганної недостатності.

Порушення нирок та сечовивідних шляхів

У 41/115 пацієнта (35,7 %) виникав принаймні один побічний ефект з боку сечовивідної системи. Найчастішим проявом нефротоксичної дії клофарабіну у дітей було підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові (у 8 % пацієнтів—III або IV ступеня важкості). Пошкодженню нирок можуть сприяти прийом нефротоксичних препаратів, лізис пухлини, а також лізис пухлини, яка супроводжується гіперурикемією. У 13 % пацієнтів спостерігалася гематурія. Чотири побічні реакції з боку нирок зі 115 пацієнтів були пов'язаними з клофарабіном, жодна з них не була серйозною: гематурія (3 випадки) та гостра ниркова недостатність (1 випадок).

З боку гепатобіліарної системи

Печінка є потенційним органом-мішенню для токсичної дії клофарабін. У 25,2 % пацієнтів відзначалося принаймні одне небажане явище з боку гепатобіліарної системи. 6 серйозних небажаних явищ були розцінені як пов'язані з клофарабіном: гострий холецистит (1 випадок), жовчокам'яна хвороба (1 випадок), пошкодження гепатоцелюлярне враження печінки (1 випадок, пацієнт помер) та гіпербілірубінемія (1 випадок, пацієнт припинив терапію) та вважалися серйозними. Також було отримано 2 повідомлення про розвиток вено-оклюзивного захворювання у дітей.

В постмаркетинговий період були повідомлення про вено-оклюзивне захворювання в дітей та дорослих пацієнтів, які були летальні.

Крім того, у 50 з 113 пацієнтів, які отримували клофарабін, відзначалося значне виражене підвищення активності АЛТ у сироватці крові (як мінімум, токсичність III ступеня важкості згідно СТС NCI США); у 36 пацієнтів зі 100 пацієнтів відзначалося підвищення активності АСТ у сироватці крові та у 15 зі 114 пацієнтів відзначалося підвищення концентрації білірубіну у сироватці крові. Більшість випадків підвищення активності АЛТ та АСТ спостерігалися протягом 10 днів після введення клофарабіну та допускалися до II ступеня важкості та тривалістю менше 15 днів. Підвищення концентрації білірубіну у сироватці крові зменшувалося до II ступеня важкості протягом 10 днів.

Синдром системної запальної реакції (ССЗР) та синдром підвищеної проникності капілярів

ССЗР, синдром підвищеної проникності капілярів та симптоми вивільнення цитокінів (тахіпное, тахікардія, артеріальна гіпотензія, набряк легенів) спостерігалися у 5 % (6/115) педіатричних пацієнтів (5 ГЛЛ, 1 ГМЛ). Було 13 повідомлень про синдром лізису пухлини, синдром підвищеної проникності капілярів або ССЗР: ССЗР (2 випадки, обидва вважалися серйозними), синдром витікання капілярного синдрому (4 випадки, 3 з них вважалися серйозними та пов'язаними) та синдром лізису пухлини (7 випадків, 6 з них були пов'язані та 3 з них були серйозними). Випадки синдрому підвищеної проникності капілярів, які спостерігалися у постмаркетинговий період, були летальні.

Шлунково-кишкові розлади

У ході лікування клофарабіном було зареєстровано випадки ентероколіту, включаючи нейтропенічний коліт, запалення сліпої кишки та коліт, асоційований із *Clostridium difficile*. Ентероколіт може призвести до некрозу, перфорації або сепсису і закінчуватися летально.

Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини

Розвиток синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу, у тому числі з летальними наслідками, були відзначені у пацієнтів, які отримували або нещодавно отримували лікування клофарабіном. Також відзначалися інші ускладнення, які супроводжують симптоми ексфоціації.

Термін придатності. 3 роки.



Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

З мікробіологічної точки зору, після розведення препарат слід використати негайно. Якщо препарат не був використаний одразу, зберігати протягом 24 годин при температурі 2-8 °С після розведення.

Несумісність.

Препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, крім тих, що зазначені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка. По 20 мл (20 мг) у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Виробник, відповідальний за випуск серії:

Сінтон Хіспанія, С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Пол. Лес Салінес, вул. К/Кастелло, 1, Сант Бої де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.

Дата останнього перегляду.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Релес Інструмент
Узгоджено
18.04.18 Колончелло ІВВ