



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КЛАДРИБИН, раствор для внутривенного введения 1 мг/мл.
Международное непатентованное наименование
Cladribine.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один флакон 10 мл содержит действующее вещество: кладрибин – 10,0 мг.
Один флакон 5 мл содержит действующее вещество: кладрибин – 5,0 мг.
1 мл раствора содержит 1 мг кладрибина.

Вспомогательные вещества, наличие которых в составе лекарственного препарата следует учитывать: натрия хлорид, натрия гидроксида 1 М раствор, калия дигидрофосфат (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения 1 мг/мл.
Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ);
- В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-клеточный ХЛЛ) при прогрессировании заболевания или развитии резистентности к препаратам первой линии полихимиотерапии, включающей алкилирующий препарат.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Волосатоклеточный лейкоз: рекомендуется проведение одного курса терапии препаратом Кладрибин, проводимого путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 7 дней подряд в дозе 0,09 мг/кг/сут (3,6 мг/м²/сут). Не рекомендуется отклоняться от этого режима дозирования. В случае развития нейротоксичности или нефротоксичности необходимо рассмотреть вопрос о приостановке или отмене введения препарата.

В-клеточный ХЛЛ: рекомендуемая доза кладрибина составляет 0,12 мг/кг/сут (4,8 мг/м²/сут), которая вводится путем непрерывной внутривенной 2-часовой инфузии в течение 5 последовательных дней 28-дневного цикла. Ответ на проводимую терапию должен определяться каждые два цикла лечения. Ответившим на терапию пациентам рекомендуется продолжить лечение препаратом Кладрибин в течение 2 циклов терапии после максимального отклика, при этом общее число циклов не должно превышать 6. В случае отсутствия ответа после 2 циклов терапии применение препарата Кладрибин следует прекратить. Ответ пациента на лечение определяется как снижение количества лимфоцитов на $\geq 50\%$ в сравнении с исходным уровнем, т.е. если после первых двух циклов терапии кладрибином уровень лимфоцитов снизился на $\geq 50\%$, следует провести еще 2 цикла (3-й и 4-й),

затем повторно выполнить оценку ответа на терапию и провести еще 2 цикла лечения (5-й и 6-й) до максимальных 6 циклов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени и/или почек, или тяжелыми нарушениями функции костного мозга

В связи с известной токсичностью препаратов этого класса, целесообразно с осторожностью применять кладрибин у пациентов с известной или предполагаемой почечной недостаточностью или тяжелыми нарушениями функции костного мозга любой этиологии.

При лечении кладрибином следует тщательно контролировать гематологические показатели, а также функцию печени и почек.

Пациенты пожилого возраста

Терапию кладрибином у пациентов пожилого возраста следует проводить с особой осторожностью. Необходимо осуществлять тщательный мониторинг показателей периферической крови, а также функции печени и почек. В каждом отдельном случае требуется проведение оценки соотношения польза – риск (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность применения кладрибина у пациентов детского и подросткового возраста не изучена, поэтому применение препарата в данной группе пациентов противопоказано.

Способ применения

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к кладрибину или другим компонентам препарата (см. раздел 6.1).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Кладрибин является мощным противоопухолевым препаратом с потенциально значимыми нежелательными реакциями. Препарат следует применять только под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии.

ХЛЛ: принимая во внимание накопленные данные о том, что пациенты с ХЛЛ с прогрессированием заболевания на фоне лечения флударабином, как правило, не отвечают на терапию кладрибином, у таких пациентов не рекомендуется применение препарата Кладрибин.

При применении кладрибина были зарегистрированы серьезные инфекционные осложнения (респираторные инфекции, пневмония, вирусные инфекции кожи), в том числе со смертельным исходом (например, сепсис), поэтому за пациентами необходимо наблюдать для своевременного выявления инфекций (см. раздел 4.8).

Пациенты с активной инфекцией должны быть пролечены до начала терапии препаратом Кладрибин.

При положительной реакции Кумбса пациентов следует тщательно контролировать для выявления признаков возможного гемолиза.

При появлении симптомов герпетической инфекции пациенту следует назначить ацикловир.

При терапии пациентов пожилого возраста необходим индивидуальный подход, следует тщательно контролировать показатели крови и функцию печени и почек.

Пациенты, имеющие большой объем опухоли или относящиеся к группе риска развития гиперурикемии в результате распада опухоли, должны получать соответствующее профилактическое лечение. Для предупреждения последствий

синдрома лизиса опухоли у пациентов с исходным лейкоцитозом должны назначаться аллопуринол и адекватная гидратационная терапия.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Сообщалось о развитии ПМЛ (в т.ч. со смертельным исходом) в период от 6 месяцев до нескольких лет после лечения кладрибином. В ряде случаев ПМЛ была связана с длительной лимфопенией. Пациентов следует регулярно контролировать для своевременного установления появления или увеличения выраженности неврологических, когнитивных или поведенческих признаков или симптомов, которые могут свидетельствовать о ПМЛ.

Для этих целей необходимо проведение консультации невролога, магнитно-резонансной томографии головного мозга, анализа цереброспинальной жидкости методом полимеразной цепной реакции на ДНК вируса Джона Каннингема (вирус JC) или биопсии мозга с тестированием на вирус JC. Отрицательный результат анализа на вирус JCV не исключает ПМЛ. При невозможности установить альтернативный диагноз оправдано дополнительное наблюдение и соответствующие диагностические исследования. При подозрении на ПМЛ следует прекратить применение кладрибина.

Миелосупрессия

Миелосупрессия при применении кладрибина является ожидаемой, как правило, обратима, и носит дозозависимый характер. Проявления тяжелой миелосупрессии, включая нейтропению, анемию и тромбоцитопению, при терапии кладрибином отмечают часто, особенно при использовании высоких доз. В клинических испытаниях у большинства пациентов до начала лечения имели место такие гематологические нарушения, как проявление волосатоклеточного лейкоза или хронического лимфолейкоза. На фоне применения кладрибина происходило усугубление гематологической токсичности прежде, чем начиналось восстановление показателей периферической крови. Кладрибин должен применяться с осторожностью у пациентов с тяжелой миелосупрессией любой этиологии, поскольку на фоне терапии ожидается дальнейшее подавление функции костного мозга (см. *Лабораторные тесты* и раздел 4.8).

Вследствие продолжительной иммуносупрессии, связанной с применением аналогов нуклеозидов (в т.ч. кладрибина), существует потенциальный риск развития вторичных злокачественных новообразований. Наличие первичных гематологических злокачественных новообразований является еще одним фактором риска вторичных злокачественных новообразований.

Волосатоклеточный лейкоз. В течение первых 2-х недель после начала терапии кладрибином снижается количество тромбоцитов, абсолютное число нейтрофилов (АЧН) и концентрация гемоглобина, а впоследствии происходит восстановление указанных показателей до нормальных значений к 15-му дню, 5-й и 8-й неделям, соответственно. Гематологическая токсичность кладрибина наиболее выражена в течение первого месяца лечения. В этот период трансфузии эритроцитарной массы и тромбоконцентрата получали 43% и 13% пациентов, соответственно. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг гематологических показателей, особенно в течение первых 4-8 недель после начала лечения кладрибином (см. раздел 4.8).

В-клеточный ХЛЛ: в течение первых 2 циклов терапии кладрибином отмечено снижение концентрации гемоглобина, количества тромбоцитов и АЧН, которое достигает нижних границ (надир), как правило, во время 2-го цикла лечения. При проведении последующих циклов терапии кумулятивная токсичность не наблюдается. При применении кладрибина рекомендуется проводить тщательный мониторинг гематологических показателей.

Нейротоксичность

Сообщалось о серьезных проявлениях нейротоксичности, включая необратимые парепарез и тетрапарез, при использовании кладрибина в высоких дозах (в 4-9 раз, превышающих дозу, рекомендованную для лечения волосатоклеточного лейкоза). Нейротоксичность зависит от дозы, при использовании рекомендованных доз кладрибина случаи тяжелой нейротоксичности отмечали редко. В случае развития нейротоксичности необходимо рассмотреть вопрос о приостановке или отмене введения препарата.

Лихорадка/инфекция

Волосатоклеточный лейкоз. Лихорадка (температура тела $\geq 37,8$ °C), связанная с использованием кладрибина наблюдалась приблизительно у 72% пациентов. Большинство фебрильных эпизодов произошло в течение первого месяца лечения. Несмотря на то, что 70% пациентов получали эмпирическую терапию антибиотиками (парентерально), менее трети фебрильных эпизодов были связаны с документированной инфекцией.

Хронический лимфолейкоз. В течение первого курса терапии лихорадка наблюдалась у 22-24% пациентов с ХЛЛ, во время последующих циклов – менее чем у 3% пациентов. У 32,5% пациентов в течение 1 курса терапии развилось, по крайней мере, 1 инфекционное осложнение. В ходе первого цикла терапии у $\geq 5\%$ испытуемых регистрировали следующие инфекции: респираторные инфекции/воспалительные процессы (8,9%), пневмонию (7,3%), бактериальные инфекции (5,7%) и вирусные инфекции кожи (5,7%). В ходе клинического испытания кладрибина, которое длилось 6 лет (включая периоды лечения и наблюдения), около 70% пациентов имели, по крайней мере, 1 инфекционное осложнение.

Поскольку большая часть случаев лихорадки происходили у пациентов с нейтропенией, в течение первого месяца лечения кладрибином следует осуществлять тщательный мониторинг состояния здоровья пациентов и при необходимости назначать эмпирическую терапию антибиотиками. Принимая во внимание способность кладрибина вызывать миелосупрессию, необходимо оценивать соотношение польза – риск при применении препарата Кладрибин у пациентов с манифестирующими инфекциями. Лихорадка может сопровождаться повышенной потерей жидкости, поэтому при лихорадке необходимо проведение гидратационной терапии (см. раздел 4.8).

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о редких случаях синдрома лизиса опухоли у пациентов с большой опухолевой массой, получающих терапию кладрибином.

Влияние на функцию почек и печени

У некоторых пациентов, получающих лечение кладрибином в высоких дозах, зарегистрирована острая почечная недостаточность, а данных о дозировании кладрибина у пациентов с нарушением функции почек и/или печени недостаточно. Пациентам с известной или подозреваемой почечной или печеночной недостаточностью препарат Кладрибин необходимо назначать с осторожностью. Как и при лечении другими сильнодействующими химиотерапевтическими препаратами, следует контролировать функцию почек и печени по клиническим показаниям, особенно у пациентов с исходным нарушением функции этих органов. В случае развития нефротоксичности необходимо рассмотреть вопрос о приостановке или отмене терапии (см. разделы 4.8 и 4.9).

Лабораторные тесты

Во время терапии препаратом Кладрибин и после завершения лечения следует регулярно проводить мониторинг гематологического профиля пациента для

определения степени угнетения гемопоэза.

В клинических исследованиях после обратимой панцитопении среднего количества $100 \times 10^9/\text{л}$ тромбоциты достигли к 15-му дню, среднего абсолютного числа $1,5 \times 10^9/\text{л}$ нейтрофилы достигли к 5-й неделе, содержание гемоглобина достигло 12 г/л к 8-й неделе после начала терапии.

Пациентам с волосатоклеточным лейкозом для подтверждения ответа на терапию препаратом Кладрибин необходимо выполнить пункцию костного мозга и биопсию. При возникновении фебрильных эпизодов следует провести необходимые исследования в соответствующей лаборатории с применением радиологических методов.

Канцерогенность/мутагенность

Исследования канцерогенного потенциала кладрибина на животных не проводились. Тем не менее, принимая во внимание доказанную генотоксичность кладрибина, его возможную канцерогенность нельзя исключить. В культуре клеток млекопитающих кладрибин вызывает дисбаланс внутриклеточных пулов дезоксирибонуклеотида трифосфата, что ведет к торможению синтеза и репарации ДНК, приводящему в свою очередь к разрывам ДНК и в конечном итоге – к гибели клетки. Ингибирование включения тимидина в лимфобластные клетки человека составляет 90% при концентрации 0,3 мМ. Кладрибин также включался в ДНК этих клеток и индуцировал хромосомные эффекты в микроядрах костного мозга мышей в испытании *in vivo* и в клеточной линии CHO-WBL в исследовании *in vitro*. Кладрибин не проявляет мутагенных свойств по отношению к бактериям и не способен индуцировать репаративный синтез ДНК в первичной культуре гепатоцитов крыс.

Нарушение фертильности

В доклинических исследованиях показана способность кладрибина в условиях внутривенного введения подавлять быстро делящиеся клетки обезьян *Сynomolgus*, в т.ч. тестикулярные клетки. Во время лечения препаратом Кладрибин и в течение не менее 6 месяцев после его прекращения мужчинам следует избегать зачатия детей и использовать эффективные методы контрацепции (см. раздел 4.6).

Экстравазация

При случайном экстравазальном введении препарата повреждение мягких тканей маловероятно. Если возникает кровоизлияние, следует немедленно прекратить инфузию и оставшуюся порцию препарата ввести в другую вену. При необходимости могут быть проведены локальные мероприятия, направленные на уменьшение отека в месте введения катетера.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на флакон, то есть практически не содержит натрия.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (39 мг) калия на флакон, то есть практически не содержит калия.

Применение у детей и подростков

Безопасность и эффективность применения кладрибина у детей и подростков не установлены.

В ходе исследования I фазы с участием пациентов с лейкозом в возрасте 1-2 года кладрибин вводили путем непрерывной внутривенной инфузии в дозе $3-10,7 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ в течение 5 дней, что эквивалентно 0,5-2 дозам, рекомендованным для лечения волосатоклеточного лейкоза. Дозолимитирующей токсичностью являлась тяжелая миелосупрессия, сопровождающаяся глубокими нейтропенией и тромбоцитопенией. У 3 из 7

пациентов, получавших кладрибин в более высоких дозах, развились необратимая миелосупрессия и системные бактериальные/грибковые инфекции со смертельным исходом. Неожиданных проявлений токсичности отмечено не было.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Кладрибин должен назначаться с осторожностью пациентам, получающим или получавшим ранее миелотоксичные препараты (возможно аддитивное угнетение функции костного мозга). После применения препарата Кладрибин также следует проявлять осторожность при назначении другой иммуно- или миелосупрессивной терапии (см. разделы 4.4 и 4.8).

В связи с повышенным риском развития инфекции в условиях иммуносупрессии, связанной с химиотерапией, не рекомендуется применение живых аттенуированных вакцин.

При назначении препарата в высоких дозах в сочетании с циклофосфамидом и лучевой терапией возрастает риск развития нейротоксичности (необратимые парепарезы/тетрапарезы) и нефротоксичности (острая почечная недостаточность).

Перекрестная резистентность с другими противоопухолевыми препаратами (доксорубин, винкристин, цитарабин) *in vitro* и *in vivo* не наблюдалась. Вместе с тем, в исследованиях *in vitro* обнаружена резистентность между кладрибином и азотистым производным иприта (хлорметином), а также описан случай *in vivo* перекрестной реакции с цитарабином без потери активности. Принимая во внимание схожие пути внутриклеточного метаболизма у кладрибина и некоторых аналогов нуклеозидов (флударабин, пентостатин), а также возможное развитие перекрестной резистентности, не рекомендуется их совместное применение.

Кортикостероиды повышают риск возникновения тяжелых инфекций при использовании в сочетании с кладрибином, поэтому их нельзя использовать одновременно. Поскольку существует вероятность лекарственного взаимодействия кладрибина с препаратами, влияющими на процессы внутриклеточного фосфорилирования (противовирусные препараты, ингибиторы поглощения аденозина (диданозин, тенофовир, адефовир)), не рекомендуется их совместное применение.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

Мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции как во время лечения, так и в течение 6 месяцев после получения последней дозы (см. раздел 4.4).

Беременность

Кладрибин противопоказан при беременности и в период лактации. Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения кладрибином и в течение не менее 6 месяцев после прекращения. При использовании кладрибина во время беременности, а также в случае, когда беременность наступила во время терапии, пациентка должна быть проинформирована о потенциальном риске для плода.

Данных о применении кладрибина у человека в период беременности недостаточно. Вместе с тем, данные доклинических исследований свидетельствуют о тератогенном потенциале кладрибина при введении в дозах, эквивалентных рекомендованным у человека. Кроме того, у экспериментальных животных отмечали увеличение частоты резорбции плода, фетальных пороков развития и снижение размера помета, имели место случаи внутриутробной смерти плодов. Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось.

Лактация

Данные о способности кладрибина проникать в грудное молоко у женщин отсутствуют. Вместе с тем, ввиду возможного развития серьезных нежелательных реакций у находящихся на грудном вскармливании новорожденных, во время лечения кладрибином и в течение не менее 6 месяцев после его прекращения грудное вскармливание противопоказано.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Во время лечения кладрибином следует воздержаться от управления транспортными средствами и выполнения иных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных функций (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Возможные нежелательные реакции перечислены по системно-органным группам и частоте встречаемости.

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Системно-органные группы	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	инфекции (в том числе пневмония, сепсис)	очень часто
	септический шок, бактеремия, воспаление подкожной клетчатки, локальные инфекции, пневмония	часто
	оппортунистические инфекции, герпетические инфекции (<i>Herpes retinitis</i> , <i>Herpes zoster</i>)	нечасто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	вторичные злокачественные новообразования, первичные гематологические злокачественные опухоли	часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	гемолитическая анемия (в т.ч. аутоиммунная гемолитическая анемия), анемия, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения (с кровотечениями и петехиями)	часто
	миелосупрессия, панцитопения, апластическая анемия, гиперэозинофилия, миелодиспластический синдром	нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	гиперчувствительность, иммуносупрессия, крапивница	часто
Нарушение метаболизма и питания	синдром лизиса опухоли	нечасто
Психические нарушения	спутанность сознания (в т.ч. дезориентация), беспокойство, бессонница	часто
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	очень часто
	головокружение	часто
	снижение настроения, неврологическая	нечасто

	токсичность (в т.ч. периферическая сенсорная нейропатия, моторная нейропатия (паралич), полинейропатия и парампарез)	
Нарушения со стороны органа зрения	конъюнктивит	часто
Нарушения со стороны сердечнососудистой системы	тахикардия, ишемия миокарда, флебит	часто
	сердечная недостаточность, аритмия	редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	интерстициальная инфильтрация легких (в т.ч. инфильтрация легких, интерстициальная болезнь легких, пневмония и фиброз легких), кашель, одышка (в т.ч. при физической нагрузке, свистящее дыхание), хрипы	часто
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота	очень часто
	абдоминальные боли, запор, диарея, метеоризм, рвота	часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение уровня билирубина, повышение активности трансаминаз	нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь (в т.ч. эритема, макулезная, макулопапулезная, папулезная, зудящая, пустулезная и эритематозная сыпь)	очень часто
	экхимоз, гипергидроз, петехии, зуд	часто
	синдром Стивенса-Джонсона	нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	артралгия, миалгия, боль (боль в спине, боль в области груди, боль в костях, боль в мышцах, боль в конечностях)	часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	почечная недостаточность (в т.ч. острая почечная недостаточность)	часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	реакции в месте введения (эритема, отек и боль), повышенная утомляемость, лихорадка	очень часто
	астения, озноб, снижение аппетита, недомогание, мышечная слабость, периферический отек, раздражение	часто

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», www.rceth.by).

4.9 Передозировка

Симптомы: серьезные проявления неврологической токсичности (в т.ч. отсроченной), включая необратимый парепарез/тетрапарез, синдромы Гийена-Барре и Броун-Секара; острая почечная недостаточность; выраженная миелосупрессия, сопровождающаяся лейкопенией, нейтропенией, анемией и тромбоцитопенией; нарушение со стороны органов пищеварения (тошнота, рвота, диарея). Необратимые проявления острой нефротоксичности и нейротоксичности отмечены у пациентов, получавших кладрибин в дозах в 4 или более раза превышающих терапевтические дозы.

Лечение. Необходимо тщательно контролировать состояние пациента, а также изменения гематологических показателей и при необходимости принимать соответствующие терапевтические меры (гемотранфузии, противoinфекционная терапия и др.). Специфический антидот при передозировке кладрибина неизвестен. Отсутствуют данные о целесообразности использования гемодиализа или гемофильтрации для выведения кладрибина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы. Противоопухолевые препараты. Антиметаболиты. Аналоги пурина.

Код АТХ: L01BB04.

Кладрибин (2-хлор-2'-дезоксиаденозин) является аналогом 2'-дезоксиаденозина, входящего в состав молекулы ДНК. Цитотоксический эффект обусловлен действием активного метаболита – 5'-трифосфата 2-хлор-2'-дезоксиаденозина, который ингибирует ДНК-полимеразу и рибонуклеотидредуктазу, катализирующую реакции образования дезоксинуклеозидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК, и активирует специфическую эндонуклеазу, что приводит к одноцепочечным разрывам в ДНК и, в конечном итоге, ведет к гибели клетки.

Кладрибин проявляет цитотоксические эффекты как в отношении активно делящихся, так и неделящихся лимфоцитов и моноцитов, ингибируя синтез и репарацию ДНК. Лимфоидные клетки являются более чувствительными к кладрибину, чем нелимфоидные, поскольку первые характеризуются более высоким уровнем дезоксицитидинкиназы и низким уровнем активности 5'-нуклеотидазы.

5.2 Фармакокинетические свойства

5.2.1 Абсорбция

После 7 дней введения кладрибина в виде внутривенной инфузии стационарная концентрация вещества (C_{ss}) в сыворотке крови составляет 5,7 нг/мл, общий клиренс (Cl) – 663,5 мл/ч/кг, аккумуляции препарата не выявлено. Фармакокинетическая кривая кладрибина носит нисходящий мультиэкспоненциальный характер (T_{1/2} – 3-22 ч).

5.2.2 Распределение

Объем распределения кладрибина составляет приблизительно 9 л/кг. Около 20% кладрибина связывается с белками плазмы крови. Кладрибин способен проникать в цереброспинальную жидкость, при этом его концентрация в цереброспинальной жидкости может достигать 25% от его концентрации в плазме крови.

5.2.3 Метаболизм

Кладрибин подвергается внутриклеточному метаболизму. На начальном этапе он фосфорилируется дезоксицитидинкиназой до 5'-монофосфата, который затем фосфилируется нуклеозидмонофосфаткиназой в дифосфат и нуклеозиддифос-

фаткиназой – в активный метаболит 5'-трифосфат 2-хлор-2'-дезоксиаденозина. $T_{1/2}$ кладрибина в лейкозных клетках составляет в среднем 23 ч.

5.2.4 Выведение

Препарат преимущественно экскретируется с мочой (при введении препарата в диапазоне доз 3,5-8,1 мг/м²/сут в течение 5 суток около 18% введенной дозы кладрибина выводится с мочой).

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность/мутагенность: исследования канцерогенного потенциала кладрибина на животных не проводились. Тем не менее, принимая во внимание доказанную генотоксичность кладрибина, его возможную канцерогенность нельзя исключить. Кладрибин индуцировал хромосомные эффекты в микроядрах костного мозга мышей в испытаниях *in vivo* и в клеточной линии CHO-WBL в исследовании *in vitro*. Кладрибин не проявляет мутагенных свойств по отношению к бактериям и не способен индуцировать репаративный синтез ДНК в первичной культуре гепатоцитов крыс (см. раздел 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Калия дигидрофосфат, натрия хлорид, натрия гидроксида 1 М раствор, вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

Поскольку имеются ограниченные данные о совместимости, рекомендуется использовать только рекомендованный растворитель и инфузионные системы.

6.3 Срок годности

5 лет.

Не использовать по истечении срока годности.

Срок годности и условия хранения восстановленного раствора препарата приведены в разделе 6.6.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре от 2 °С до 8 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл или 10 мл во флаконы. Флакон по 10 мл вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Флакон или 5 флаконов по 5 мл вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Для поставки в стационары: 40 флаконов по 10 мл или 60 флаконов по 5 мл вместе с листком-вкладышем помещают в групповые коробки.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Приготовление и введение раствора

Раствор для инъекций должен быть разбавлен соответствующим растворителем. Поскольку лекарственный препарат не содержит антимикробных консервантов или бактериостатических агентов, при приготовлении раствора кладрибина необходимо соблюдать соответствующие асептические меры.

Парентеральные лекарственные формы перед введением следует визуально проверить на наличие частиц и изменение цвета, при этом проверке подлежит как содержимое флакона, так и готовый раствор для введения. При хранении кладрибина при низких температурах может произойти выпадение осадка, который растворяется

путем нагревания раствора естественным путем до комнатной температуры и при энергичном встряхивании.

Не следует использовать для этих целей микроволновые печи и другие нагревательные приборы!

Необходимо соблюдать осторожность для обеспечения стерильности приготовленного раствора.

После разбавления содержимого флакона следует незамедлительно начать введение препарата, его хранение допускается при температуре от 2 °С до 8 °С не более 8 ч.

Флаконы препарата Кладрибин предназначены только для однократного применения. Неиспользованный препарат должен быть утилизирован.

Потенциальные опасности, связанные с цитотоксическими препаратами, хорошо известны, и при обращении, подготовке и применении кладрибина следует принимать надлежащие меры предосторожности. Рекомендуется использовать одноразовые перчатки и защитную одежду. Если готовый раствор кладрибина попал на кожу или слизистые оболочки, немедленно сразу промыть вовлеченную поверхность большим количеством воды.

Подготовка суточной дозы

Волосатоклеточный лейкоз: добавить раствор в дозе, рассчитанной для 24-часового периода введения (0,09 мг/кг, 0,09 мл/кг или 3,6 мг/м²) в инфузионный пакет, содержащий 100-500 мл 0,9% раствора хлорида натрия для инъекций. Готовый раствор вводится путем непрерывной внутривенной 24-часовой инфузии на протяжении 7 дней подряд.

В-клеточный ХЛЛ: добавить раствор в дозе, рассчитанной для 2-часового периода введения (0,12 мг/кг или 4,8 мг/м²) в инфузионный пакет, содержащий 100-500 мл 0,9% раствора хлорида натрия для инъекций. Готовый раствор вводится путем непрерывной внутривенной 2-часовой инфузии на протяжении 5 дней подряд.

Готовые растворы для инфузий являются химически и физически стабильными в течение 24 ч при комнатной температуре и нормальном дневном комнатном свете. Использование 5% декстрозы в качестве растворителя не рекомендуется из-за повышенной деградации кладрибина.

	доза кладрибина	рекомендуемый растворитель	количество растворителя
ВКЛ: 24-часовой инфузионный метод	0,09 мг/кг/сут	0,9% раствор хлорида натрия для инъекций	100-500 мл
ХЛЛ: 2-часовой инфузионный метод	0,12 мг/кг/сут	0,9% раствор хлорида натрия для инъекций	100-500 мл

Утилизация

Неиспользованный препарат и отходы следует уничтожать в соответствии с принятыми правилами по обращению с цитотоксическими соединениями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

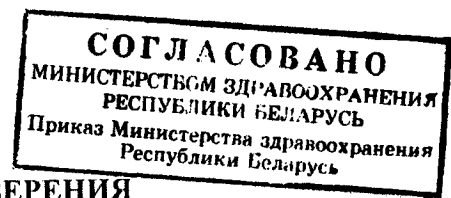
7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь

Юридический адрес и адрес для принятия претензий:

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

т./ф.: (+375 17) 220 37 16, e-mail: medic@belmedpreparaty.com.

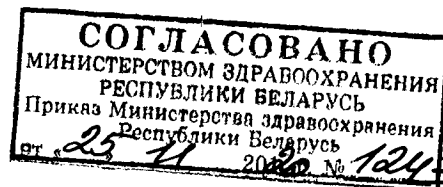


8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 20 мая 2002 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КЛАДРИБИН, раствор для внутривенного введения 1 мг/мл.

Международное непатентованное наименование
Cladribine.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один флакон 10 мл содержит *действующее вещество*: кладрибин – 10,0 мг.

Один флакон 5 мл содержит *действующее вещество*: кладрибин – 5,0 мг.

1 мл раствора содержит 1 мг кладрибина.

Вспомогательные вещества, наличие которых в составе лекарственного препарата следует учитывать: натрия хлорид, натрия гидроксида 1 М раствор, калия дигидрофосфат (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения 1 мг/мл.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ);
- В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-клеточный ХЛЛ) при прогрессировании заболевания или развитии резистентности к препаратам первой линии полихимиотерапии, включающей алкилирующий препарат.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Волосатоклеточный лейкоз: рекомендуется проведение одного курса терапии препаратом Кладрибин, проводимого путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 7 дней подряд в дозе 0,09 мг/кг/сут (3,6 мг/м²/сут). Не рекомендуется отклоняться от этого режима дозирования. В случае развития нейротоксичности или нефротоксичности необходимо рассмотреть вопрос о приостановке или отмене введения препарата.

В-клеточный ХЛЛ: рекомендуемая доза кладрибина составляет 0,12 мг/кг/сут (4,8 мг/м²/сут), которая вводится путем непрерывной внутривенной 2-часовой инфузии в течение 5 последовательных дней 28-дневного цикла. Ответ на проводимую терапию должен определяться каждые два цикла лечения. Ответившим на терапию пациентам рекомендуется продолжить лечение препаратом Кладрибин в течение 2 циклов терапии после максимального отклика, при этом общее число циклов не должно превышать 6. В случае отсутствия ответа после 2 циклов терапии применение препарата Кладрибин следует прекратить. Ответ пациента на лечение определяется как снижение количества лимфоцитов на $\geq 50\%$ в сравнении с исходным уровнем, т.е. если после первых двух циклов терапии кладрибином уровень лимфоцитов снизился на $\geq 50\%$, следует провести еще 2 цикла (3-й и 4-й),

затем повторно выполнить оценку ответа на терапию и провести еще 2 циклов лечения (5-й и 6-й) до максимальных 6 циклов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени и/или почек, или тяжелыми нарушениями функции костного мозга

В связи с известной токсичностью препаратов этого класса, целесообразно с осторожностью применять кладрибин у пациентов с известной или предполагаемой почечной недостаточностью или тяжелыми нарушениями функции костного мозга любой этиологии.

При лечении кладрибином следует тщательно контролировать гематологические показатели, а также функцию печени и почек.

Пациенты пожилого возраста

Терапию кладрибином у пациентов пожилого возраста следует проводить с особой осторожностью. Необходимо осуществлять тщательный мониторинг показателей периферической крови, а также функции печени и почек. В каждом отдельном случае требуется проведение оценки соотношения польза – риск (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность применения кладрибина у пациентов детского и подросткового возраста не изучена, поэтому применение препарата в данной группе пациентов противопоказано.

Способ применения

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к кладрибину или другим компонентам препарата (см. раздел 6.1).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Кладрибин является мощным противоопухолевым препаратом с потенциально значимыми нежелательными реакциями. Препарат следует применять только под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии.

ХЛЛ: принимая во внимание накопленные данные о том, что пациенты с ХЛЛ с прогрессированием заболевания на фоне лечения флударабином, как правило, не отвечают на терапию кладрибином, у таких пациентов не рекомендуется применение препарата Кладрибин.

При применении кладрибина были зарегистрированы серьезные инфекционные осложнения (респираторные инфекции, пневмония, вирусные инфекции кожи), в том числе со смертельным исходом (например, сепсис), поэтому за пациентами необходимо наблюдать для своевременного выявления инфекций (см. раздел 4.8).

Пациенты с активной инфекцией должны быть пролечены до начала терапии препаратом Кладрибин.

При положительной реакции Кумбса пациентов следует тщательно контролировать для выявления признаков возможного гемолиза.

При появлении симптомов герпетической инфекции пациенту следует назначить ацикловир.

При терапии пациентов пожилого возраста необходим индивидуальный подход, следует тщательно контролировать показатели крови и функцию печени и почек.

Пациенты, имеющие большой объем опухоли или относящиеся к группе риска развития гиперурикемии в результате распада опухоли, должны получать соответствующее профилактическое лечение. Для предупреждения последствий

синдрома лизиса опухоли у пациентов с исходным лейкоцитозом должны назначаться аллопуринол и адекватная гидратационная терапия.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Сообщалось о развитии ПМЛ (в т.ч. со смертельным исходом) в период от 6 месяцев до нескольких лет после лечения кладрибином. В ряде случаев ПМЛ была связана с длительной лимфопенией. Пациентов следует регулярно контролировать для своевременного установления появления или увеличения выраженности неврологических, когнитивных или поведенческих признаков или симптомов, которые могут свидетельствовать о ПМЛ.

Для этих целей необходимо проведение консультации невролога, магнитно-резонансной томографии головного мозга, анализа цереброспинальной жидкости методом полимеразной цепной реакции на ДНК вируса Джона Каннингема (вирус JC) или биопсии мозга с тестированием на вирус JC. Отрицательный результат анализа на вирус JCV не исключает ПМЛ. При невозможности установить альтернативный диагноз оправдано дополнительное наблюдение и соответствующие диагностические исследования. При подозрении на ПМЛ следует прекратить применение кладрибина.

Миелосупрессия

Миелосупрессия при применении кладрибина является ожидаемой, как правило, обратима, и носит дозозависимый характер. Проявления тяжелой миелосупрессии, включая нейтропению, анемию и тромбоцитопению, при терапии кладрибином отмечают часто, особенно при использовании высоких доз. В клинических испытаниях у большинства пациентов до начала лечения имели место такие гематологические нарушения, как проявление волосатоклеточного лейкоза или хронического лимфолейкоза. На фоне применения кладрибина происходило усугубление гематологической токсичности прежде, чем начиналось восстановление показателей периферической крови. Кладрибин должен применяться с осторожностью у пациентов с тяжелой миелосупрессией любой этиологии, поскольку на фоне терапии ожидается дальнейшее подавление функции костного мозга (см. *Лабораторные тесты* и раздел 4.8).

Вследствие продолжительной иммуносупрессии, связанной с применением аналогов нуклеозидов (в т.ч. кладрибина), существует потенциальный риск развития вторичных злокачественных новообразований. Наличие первичных гематологических злокачественных новообразований является еще одним фактором риска вторичных злокачественных новообразований.

Волосатоклеточный лейкоз. В течение первых 2-х недель после начала терапии кладрибином снижается количество тромбоцитов, абсолютное число нейтрофилов (АЧН) и концентрация гемоглобина, а впоследствии происходит восстановление указанных показателей до нормальных значений к 15-му дню, 5-й и 8-й неделям, соответственно. Гематологическая токсичность кладрибина наиболее выражена в течение первого месяца лечения. В этот период трансфузии эритроцитарной массы и тромбоконцентрата получали 43% и 13% пациентов, соответственно. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг гематологических показателей, особенно в течение первых 4-8 недель после начала лечения кладрибином (см. раздел 4.8).

В-клеточный ХЛЛ: в течение первых 2 циклов терапии кладрибином отмечено снижение концентрации гемоглобина, количества тромбоцитов и АЧН, которое достигает нижних границ (надир), как правило, во время 2-го цикла лечения. При проведении последующих циклов терапии кумулятивная токсичность не наблюдается. При применении кладрибина рекомендуется проводить тщательный мониторинг гематологических показателей.

Нейротоксичность

Сообщалось о серьезных проявлениях нейротоксичности, включая необратимые парепарез и тетрапарез, при использовании кладрибина в высоких дозах (в 4-9 раз, превышающих дозу, рекомендованную для лечения волосатоклеточного лейкоза). Нейротоксичность зависит от дозы, при использовании рекомендованных доз кладрибина случаи тяжелой нейротоксичности отмечали редко. В случае развития нейротоксичности необходимо рассмотреть вопрос о приостановке или отмене введения препарата.

Лихорадка/инфекция

Волосатоклеточный лейкоз. Лихорадка (температура тела $\geq 37,8$ °C), связанная с использованием кладрибина наблюдалась приблизительно у 72% пациентов. Большинство фебрильных эпизодов произошло в течение первого месяца лечения. Несмотря на то, что 70% пациентов получали эмпирическую терапию антибиотиками (парентерально), менее трети фебрильных эпизодов были связаны с документированной инфекцией.

Хронический лимфолейкоз. В течение первого курса терапии лихорадка наблюдалась у 22-24% пациентов с ХЛЛ, во время последующих циклов – менее чем у 3% пациентов. У 32,5% пациентов в течение 1 курса терапии развилось, по крайней мере, 1 инфекционное осложнение. В ходе первого цикла терапии у $\geq 5\%$ испытуемых регистрировали следующие инфекции: респираторные инфекции/воспалительные процессы (8,9%), пневмонию (7,3%), бактериальные инфекции (5,7%) и вирусные инфекции кожи (5,7%). В ходе клинического испытания кладрибина, которое длилось 6 лет (включая периоды лечения и наблюдения), около 70% пациентов имели, по крайней мере, 1 инфекционное осложнение.

Поскольку большая часть случаев лихорадки происходили у пациентов с нейтропенией, в течение первого месяца лечения кладрибином следует осуществлять тщательный мониторинг состояния здоровья пациентов и при необходимости назначать эмпирическую терапию антибиотиками. Принимая во внимание способность кладрибина вызывать миелосупрессию, необходимо оценивать соотношение польза – риск при применении препарата Кладрибин у пациентов с манифестирующими инфекциями. Лихорадка может сопровождаться повышенной потерей жидкости, поэтому при лихорадке необходимо проведение гидратационной терапии (см. раздел 4.8).

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о редких случаях синдрома лизиса опухоли у пациентов с большой опухолевой массой, получающих терапию кладрибином.

Влияние на функцию почек и печени

У некоторых пациентов, получающих лечение кладрибином в высоких дозах, зарегистрирована острая почечная недостаточность, а данных о дозировании кладрибина у пациентов с нарушением функции почек и/или печени недостаточно. Пациентам с известной или подозреваемой почечной или печеночной недостаточностью препарат Кладрибин необходимо назначать с осторожностью. Как и при лечении другими сильнодействующими химиотерапевтическими препаратами, следует контролировать функцию почек и печени по клиническим показаниям, особенно у пациентов с исходным нарушением функции этих органов. В случае развития нефротоксичности необходимо рассмотреть вопрос о приостановке или отмене терапии (см. разделы 4.8 и 4.9).

Лабораторные тесты

Во время терапии препаратом Кладрибин и после завершения лечения следует регулярно проводить мониторинг гематологического профиля пациента для

определения степени угнетения гемопоэза.

В клинических исследованиях после обратимой панцитопении среднего количества $100 \times 10^9/\text{л}$ тромбоциты достигли к 15-му дню, среднего абсолютного числа $1,5 \times 10^9/\text{л}$ нейтрофилы достигли к 5-й неделе, содержание гемоглобина достигло 12 г/л к 8-й неделе после начала терапии.

Пациентам с волосатоклеточным лейкозом для подтверждения ответа на терапию препаратом Кладрибин необходимо выполнить пункцию костного мозга и биопсию. При возникновении фебрильных эпизодов следует провести необходимые исследования в соответствующей лаборатории с применением радиологических методов.

Канцерогенность/мутагенность

Исследования канцерогенного потенциала кладрибина на животных не проводились. Тем не менее, принимая во внимание доказанную генотоксичность кладрибина, его возможную канцерогенность нельзя исключить. В культуре клеток млекопитающих кладрибин вызывает дисбаланс внутриклеточных пулов дезоксирибонуклеотида трифосфата, что ведет к торможению синтеза и репарации ДНК, приводящему в свою очередь к разрывам ДНК и в конечном итоге – к гибели клетки. Ингибирование включения тимидина в лимфобластные клетки человека составляет 90% при концентрации 0,3 мМ. Кладрибин также включался в ДНК этих клеток и индуцировал хромосомные эффекты в микроядрах костного мозга мышей в испытании *in vivo* и в клеточной линии CHO-WBL в исследовании *in vitro*. Кладрибин не проявляет мутагенных свойств по отношению к бактериям и не способен индуцировать репаративный синтез ДНК в первичной культуре гепатоцитов крыс.

Нарушение фертильности

В доклинических исследованиях показана способность кладрибина в условиях внутривенного введения подавлять быстро делящиеся клетки обезьян *Сynomolgus*, в т.ч. тестикулярные клетки. Во время лечения препаратом Кладрибин и в течение не менее 6 месяцев после его прекращения мужчинам следует избегать зачатия детей и использовать эффективные методы контрацепции (см. раздел 4.6).

Экстравазация

При случайном экстравазальном введении препарата повреждение мягких тканей маловероятно. Если возникает кровоизлияние, следует немедленно прекратить инфузию и оставшуюся порцию препарата ввести в другую вену. При необходимости могут быть проведены локальные мероприятия, направленные на уменьшение отека в месте введения катетера.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на флакон, то есть практически не содержит натрия.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (39 мг) калия на флакон, то есть практически не содержит калия.

Применение у детей и подростков

Безопасность и эффективность применения кладрибина у детей и подростков не установлены.

В ходе исследования I фазы с участием пациентов с лейкозом в возрасте 1-2 года кладрибин вводили путем непрерывной внутривенной инфузии в дозе $3-10,7 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ в течение 5 дней, что эквивалентно 0,5-2 дозам, рекомендованным для лечения волосатоклеточного лейкоза. Дозолимитирующей токсичностью являлась тяжелая миелосупрессия, сопровождающаяся глубокими нейтропенией и тромбоцитопенией. У 3 из 7

пациентов, получавших кладрибин в более высоких дозах, развились необратимая миелосупрессия и системные бактериальные/грибковые инфекции со смертельным исходом. Неожиданных проявлений токсичности отмечено не было.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Кладрибин должен назначаться с осторожностью пациентам, получающим или получавшим ранее миелотоксичные препараты (возможно аддитивное угнетение функции костного мозга). После применения препарата Кладрибин также следует проявлять осторожность при назначении другой иммуно- или миелосупрессивной терапии (см. разделы 4.4 и 4.8).

В связи с повышенным риском развития инфекции в условиях иммуносупрессии, связанной с химиотерапией, не рекомендуется применение живых аттенуированных вакцин.

При назначении препарата в высоких дозах в сочетании с циклофосфамидом и лучевой терапией возрастает риск развития нейротоксичности (необратимые парепарезы/тетрапарезы) и нефротоксичности (острая почечная недостаточность).

Перекрестная резистентность с другими противоопухолевыми препаратами (доксорубицин, винкристин, цитарабин) *in vitro* и *in vivo* не наблюдалась. Вместе с тем, в исследованиях *in vitro* обнаружена резистентность между кладрибином и азотистым производным иприта (хлорметином), а также описан случай *in vivo* перекрестной реакции с цитарабином без потери активности. Принимая во внимание схожие пути внутриклеточного метаболизма у кладрибина и некоторых аналогов нуклеозидов (флударабин, пентостатин), а также возможное развитие перекрестной резистентности, не рекомендуется их совместное применение.

Кортикостероиды повышают риск возникновения тяжелых инфекций при использовании в сочетании с кладрибином, поэтому их нельзя использовать одновременно. Поскольку существует вероятность лекарственного взаимодействия кладрибина с препаратами, влияющими на процессы внутриклеточного фосфорилирования (противовирусные препараты, ингибиторы поглощения аденозина (диданозин, тенофовир, адефовир)), не рекомендуется их совместное применение.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

Мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции как во время лечения, так и в течение 6 месяцев после получения последней дозы (см. раздел 4.4).

Беременность

Кладрибин противопоказан при беременности и в период лактации. Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения кладрибином и в течение не менее 6 месяцев после прекращения. При использовании кладрибина во время беременности, а также в случае, когда беременность наступила во время терапии, пациентка должна быть проинформирована о потенциальном риске для плода.

Данных о применении кладрибина у человека в период беременности недостаточно. Вместе с тем, данные доклинических исследований свидетельствуют о тератогенном потенциале кладрибина при введении в дозах, эквивалентных рекомендованным у человека. Кроме того, у экспериментальных животных отмечали увеличение частоты резорбции плода, фетальных пороков развития и снижение размера помета, имели место случаи внутриутробной смерти плодов. Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось.

Лактация

Данные о способности кладрибина проникать в грудное молоко у женщин отсутствуют. Вместе с тем, ввиду возможного развития серьезных нежелательных реакций у находящихся на грудном вскармливании новорожденных, во время лечения кладрибином и в течение не менее 6 месяцев после его прекращения грудное вскармливание противопоказано.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Во время лечения кладрибином следует воздержаться от управления транспортными средствами и выполнения иных видов деятельности, требующих повышенного внимания и скорости психомоторных функций (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Возможные нежелательные реакции перечислены по системно-органным группам и частоте встречаемости.

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Системно-органные группы	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	инфекции (в том числе пневмония, сепсис)	очень часто
	септический шок, бактеремия, воспаление подкожной клетчатки, локальные инфекции, пневмония	часто
	оппортунистические инфекции, герпетические инфекции (<i>Herpes retinitis</i> , <i>Herpes zoster</i>)	нечасто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	вторичные злокачественные новообразования, первичные гематологические злокачественные опухоли	часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	гемолитическая анемия (в т.ч. аутоиммунная гемолитическая анемия), анемия, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения (с кровотечениями и петехиями)	часто
	миелосупрессия, панцитопения, апластическая анемия, гиперэозинофилия, миелодиспластический синдром	нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	гиперчувствительность, иммуносупрессия, крапивница	часто
Нарушение метаболизма и питания	синдром лизиса опухоли	нечасто
Психические нарушения	спутанность сознания (в т.ч. дезориентация), беспокойство, бессонница	часто
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	очень часто
	головокружение	часто
	снижение настроения, неврологическая	нечасто

	токсичность (в т.ч. периферическая сенсорная нейропатия, моторная нейропатия (паралич), полинейропатия и парепарез)	
Нарушения со стороны органа зрения	конъюнктивит	часто
Нарушения со стороны сердечнососудистой системы	тахикардия, ишемия миокарда, флебит	часто
	сердечная недостаточность, аритмия	редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	интерстициальная инфильтрация легких (в т.ч. инфильтрация легких, интерстициальная болезнь легких, пневмония и фиброз легких), кашель, одышка (в т.ч. при физической нагрузке, свистящее дыхание), хрипы	часто
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота	очень часто
	абдоминальные боли, запор, диарея, метеоризм, рвота	часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение уровня билирубина, повышение активности трансаминаз	нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь (в т.ч. эритема, макулезная, макулопапулезная, папулезная, зудящая, пустулезная и эритематозная сыпь)	очень часто
	экхимоз, гипергидроз, петехии, зуд	часто
	синдром Стивенса-Джонсона	нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	артралгия, миалгия, боль (боль в спине, боль в области груди, боль в костях, боль в мышцах, боль в конечностях)	часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	почечная недостаточность (в т.ч. острая почечная недостаточность)	часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	реакции в месте введения (эритема, отек и боль), повышенная утомляемость, лихорадка	очень часто
	астения, озноб, снижение аппетита, недомогание, мышечная слабость, периферический отек, раздражение	часто

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», www.rceth.by).

4.9 Передозировка

Симптомы: серьезные проявления неврологической токсичности (в т.ч. отсроченной), включая необратимый парапарез/тетрапарез, синдромы Гийена-Барре и Броун-Секара; острая почечная недостаточность; выраженная миелосупрессия, сопровождающаяся лейкопенией, нейтропенией, анемией и тромбоцитопенией; нарушение со стороны органов пищеварения (тошнота, рвота, диарея). Необратимые проявления острой нефротоксичности и нейротоксичности отмечены у пациентов, получавших кладрибин в дозах в 4 или более раза превышающих терапевтические дозы.

Лечение. Необходимо тщательно контролировать состояние пациента, а также изменения гематологических показателей и при необходимости принимать соответствующие терапевтические меры (гемотранфузии, противoinфекционная терапия и др.). Специфический антидот при передозировке кладрибина неизвестен. Отсутствуют данные о целесообразности использования гемодиализа или гемофильтрации для выведения кладрибина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы. Противоопухолевые препараты. Антиметаболиты. Аналоги пурина.

Код АТХ: L01BB04.

Кладрибин (2-хлор-2'-дезоксиаденозин) является аналогом 2'-дезоксиаденозина, входящего в состав молекулы ДНК. Цитотоксический эффект обусловлен действием активного метаболита – 5'-трифосфата 2-хлор-2'-дезоксиаденозина, который ингибирует ДНК-полимеразу и рибонуклеотидредуктазу, катализирующую реакции образования дезоксинуклеозидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК, и активирует специфическую эндонуклеазу, что приводит к одноцепочечным разрывам в ДНК и, в конечном итоге, ведет к гибели клетки.

Кладрибин проявляет цитотоксические эффекты как в отношении активно делящихся, так и неделящихся лимфоцитов и моноцитов, ингибируя синтез и репарацию ДНК. Лимфоидные клетки являются более чувствительными к кладрибину, чем нелимфоидные, поскольку первые характеризуются более высоким уровнем дезоксицитидинкиназы и низким уровнем активности 5'-нуклеотидазы.

5.2 Фармакокинетические свойства

5.2.1 Абсорбция

После 7 дней введения кладрибина в виде внутривенной инфузии стационарная концентрация вещества (C_{ss}) в сыворотке крови составляет 5,7 нг/мл, общий клиренс (Cl) – 663,5 мл/ч/кг, аккумуляции препарата не выявлено. Фармакокинетическая кривая кладрибина носит нисходящий мультиэкспоненциальный характер (T_{1/2} – 3-22 ч).

5.2.2 Распределение

Объем распределения кладрибина составляет приблизительно 9 л/кг. Около 20% кладрибина связывается с белками плазмы крови. Кладрибин способен проникать в цереброспинальную жидкость, при этом его концентрация в цереброспинальной жидкости может достигать 25% от его концентрации в плазме крови.

5.2.3 Метаболизм

Кладрибин подвергается внутриклеточному метаболизму. На начальном этапе он фосфорилируется дезоксицитидинкиназой до 5'-монофосфата, который затем фосфилируется нуклеозидмонофосфаткиназой в дифосфат и нуклеозиддифос-

фаткиназой – в активный метаболит 5'-трифосфат 2-хлор-2'-дезоксиаденозина. $T_{1/2}$ кладрибина в лейкозных клетках составляет в среднем 23 ч.

5.2.4 Выведение

Препарат преимущественно экскретируется с мочой (при введении препарата в диапазоне доз 3,5-8,1 мг/м²/сут в течение 5 суток около 18% введенной дозы кладрибина выводится с мочой).

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность/мутагенность: исследования канцерогенного потенциала кладрибина на животных не проводились. Тем не менее, принимая во внимание доказанную генотоксичность кладрибина, его возможную канцерогенность нельзя исключить. Кладрибин индуцировал хромосомные эффекты в микроядрах костного мозга мышей в испытаниях *in vivo* и в клеточной линии CHO-WBL в исследовании *in vitro*. Кладрибин не проявляет мутагенных свойств по отношению к бактериям и не способен индуцировать репаративный синтез ДНК в первичной культуре гепатоцитов крыс (см. раздел 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Калия дигидрофосфат, натрия хлорид, натрия гидроксида 1 М раствор, вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

Поскольку имеются ограниченные данные о совместимости, рекомендуется использовать только рекомендованный растворитель и инфузионные системы.

6.3 Срок годности

5 лет.

Не использовать по истечении срока годности.

Срок годности и условия хранения восстановленного раствора препарата приведены в разделе 6.6.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре от 2 °C до 8 °C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл или 10 мл во флаконы. Флакон по 10 мл вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Флакон или 5 флаконов по 5 мл вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Для поставки в стационары: 40 флаконов по 10 мл или 60 флаконов по 5 мл вместе с листком-вкладышем помещают в групповые коробки.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Приготовление и введение раствора

Раствор для инъекций должен быть разбавлен соответствующим растворителем. Поскольку лекарственный препарат не содержит антимикробных консервантов или бактериостатических агентов, при приготовлении раствора кладрибина необходимо соблюдать соответствующие асептические меры.

Парентеральные лекарственные формы перед введением следует визуально проверить на наличие частиц и изменение цвета, при этом проверке подлежит как содержимое флакона, так и готовый раствор для введения. При хранении кладрибина при низких температурах может произойти выпадение осадка, который растворяется

путем нагревания раствора естественным путем до комнатной температуры и при энергичном встряхивании.

Не следует использовать для этих целей микроволновые печи и другие нагревательные приборы!

Необходимо соблюдать осторожность для обеспечения стерильности приготовленного раствора.

После разбавления содержимого флакона следует незамедлительно начать введение препарата, его хранение допускается при температуре от 2 °С до 8 °С не более 8 ч.

Флаконы препарата Кладрибин предназначены только для однократного применения. Неиспользованный препарат должен быть утилизирован.

Потенциальные опасности, связанные с цитотоксическими препаратами, хорошо известны, и при обращении, подготовке и применении кладрибина следует принимать надлежащие меры предосторожности. Рекомендуется использовать одноразовые перчатки и защитную одежду. Если готовый раствор кладрибина попал на кожу или слизистые оболочки, немедленно сразу промыть вовлеченную поверхность большим количеством воды.

Подготовка суточной дозы

Волосатоклеточный лейкоз: добавить раствор в дозе, рассчитанной для 24-часового периода введения (0,09 мг/кг, 0,09 мл/кг или 3,6 мг/м²) в инфузионный пакет, содержащий 100-500 мл 0,9% раствора хлорида натрия для инъекций. Готовый раствор вводится путем непрерывной внутривенной 24-часовой инфузии на протяжении 7 дней подряд.

В-клеточный ХЛЛ: добавить раствор в дозе, рассчитанной для 2-часового периода введения (0,12 мг/кг или 4,8 мг/м²) в инфузионный пакет, содержащий 100-500 мл 0,9% раствора хлорида натрия для инъекций. Готовый раствор вводится путем непрерывной внутривенной 2-часовой инфузии на протяжении 5 дней подряд.

Готовые растворы для инфузий являются химически и физически стабильными в течение 24 ч при комнатной температуре и нормальном дневном комнатном свете.

Использование 5% декстрозы в качестве растворителя не рекомендуется из-за повышенной деградации кладрибина.

	доза кладрибина	рекомендуемый растворитель	количество растворителя
ВКЛ: 24-часовой инфузионный метод	0,09 мг/кг/сут	0,9% раствор хлорида натрия для инъекций	100-500 мл
ХЛЛ: 2-часовой инфузионный метод	0,12 мг/кг/сут	0,9% раствор хлорида натрия для инъекций	100-500 мл

Утилизация

Неиспользованный препарат и отходы следует уничтожать в соответствии с принятыми правилами по обращению с цитотоксическими соединениями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь

Юридический адрес и адрес для принятия претензий:

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

т./ф.: (+375 17) 220 37 16, e-mail: medic@belmedpreparaty.com.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 20 мая 2002 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА