ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
ВЕРО-КЛАДРИБИН

Регистрационный номер:
Торговое название: Веро-кладрибин
Международное непатентованное название (МНН): кладрибин
Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий
Состав
1 мл концентрата содержит:
активное вещество: кладрибин 1 мг;
вспомогательные вещества: натрия хлорид, раствор однозамещенного фосфата калия 0,025 М, раствора двузамещенного фосфата натрия 0,025 М, вода для инъекций.

Описание
Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.
Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - антиметаболит.
КОД АТХ: L01BB04
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Кладрибин (2-хлор-2'-дезоксиаденозин) является аналогом 2'-дезоксиаденозина, входящего в состав молекулы ДНК. Лимфоидные клетки являются более чувствительными к кладрибину чем нелимфоидные, поскольку первые обладают более высоким уровнем дезоксицитидинкиназы и низким уровнем активности 5'-нуклеотидазы. Кладрибин проявляет цитотоксические эффекты в отношении делящихся и неделящихся клеток, ингибируя синтез и репарацию ДНК.
Цитотоксический эффект обусловлен действием активного метаболита - 5'-трифосфата 2-хлор-2'-дезоксиаденозина.
Действие препарата связано с ингибированием рибонуклеотидредуктазы, катализирующей реакции образования дезоксинуклеозидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК. Прекращение синтеза ДНК происходит также в результате ингибирования ДНК-полимеразы. Кроме того, 5'-трифосфат 2-хлор-2'-дезоксиаденозина активизирует специфическую эндонуклеазу, что приводит к одноцепочечным разрывам в ДНК. Указанные явления являются причиной последующей гибели клетки.
Фармакокинетика
При внутривенном введении период полувыведения ($T_{1/2}$) - от 5,7 до 19,7 час. Концентрация препарата в цереброспинальной жидкости составляет 25% от его концентрации в плазме. Препарат преимущественно экскретируется с мочой (до 35 %), незначительное количество (менее 1%) выводится с фекалиями.
Препарат подвергается внутриклеточному метаболизму. На начальном этапе фосфорилирование до 5'-монофосфата осуществляет дезоксицитидинкиназа. Поскольку уровень активности дезоксицитидинкиназы выше такового для 5'-нуклеотидазы, а также вследствие устойчивости кладрибина к действию аденозиндезаминазы, в клетке быстро накапливаются все три фосфорилированные формы 2-хлор-2'-дезоксиаденозина, в т.ч. 5'-трифосфат 2-хлор-2'-дезоксиаденозина.

Показания к применению
Волосатоклеточный лейкоз.

Противопоказания
Повышенная чувствительность к кладрибину или любому другому составному компоненту препарата.
Беременность и период кормления грудью.
Детский возраст (безопасность и эффективность применения кладрибина у детей не достаточно изучены).

С осторожностью: при угнетении функции костного мозга, почечной и/или печеночной недостаточности, инфекционных осложнениях основного заболевания (врач должен оценить соотношение риска и ожидаемой пользы при введении кладрибина пациентам с инфекционными осложнениями), пожилом возрасте.

Способ применения и дозы
Внутривенно капельно в виде 2-х часовых или 24 часовых инфузий.
Дозировки и продолжительность лечения устанавливает лечащий врач в зависимости от особенностей течения заболевания и тяжести состояния.
Рекомендованная доза составляет 0,09-0,1 мг/кг/день в течение 7 дней. Обычно проводится только один курс терапии. Данные об увеличении противоопухолевого эффекта при проведении дополнительных курсов отсутствуют.
Перед введением необходимое количество концентрата разводят в 0,5-1 л 0,9% раствора натрия хлорида, при приготовлении инфузионного раствора для длительных (24 часовых) инфузий используют бактериостатический 0,9% раствор натрия хлорида (содержащий в качестве консерванта бензиловый спирт).
Для приготовления инфузионного раствора не рекомендуется использовать 5 % раствор декстрозы в связи с усилением деградации кладрибина.

Побочное действие
***Со стороны костно-мозгового кроветворения*:** лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, анапластическая анемия, гемолитическая анемия. Очень редко – миелодиспластический синдром.
Со стороны системы пищеварения: тошнота, рвота, анорексия, диарея, запор, боль в области живота, повышение уровня билирубина и/или трансаминаз.
Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница, периферические сенсорные нейропатии.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: отеки, тахикардия.
Со стороны дыхательной системы: кашель, изменение перкуторного звука и аускультативных характеристик дыхания, учащенное дыхание, интерстициальный пневмонит.
Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, шелушение кожи, кожный зуд, крапивница.
Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, артралгия.
Местные реакции: эритема, боль, отечность, тромбоз, флебит.
Прочие: повышение температуры тела, слабость, астения, повышенная утомляемость, боль различной локализации, пурпура, петехии, носовые кровотечения, снижение иммунитета; предрасположенность к инфекциям, оппортунистическим инфекциям, вызванных Herpes simplex, Herpes zoster, Cytomegalovirus.

Передозировка
Применение высоких доз кладрибина ассоциировалось с возникновением необратимой нейротоксичности (парапарез/тетрапарез), острой нефротоксичности и выраженным угнетением костного кроветворения (нейтропения, анемия, тромбоцитопения).

Лечение симптоматическое. Антидот к кладрибину не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
При назначении одновременно или непосредственно после других миелотоксичных препаратов возможно аддитивное угнетение функции костного мозга.
В случае назначения кладрибина в высоких (превышающих стандартные) дозах, в сочетании с циклофосфамидом и лучевой терапией, возрастает нейротоксичность (необратимые пара- и тетрапарезы) и нефротоксичность (острая почечная недостаточность).
Комбинирование с аллопуринолом и антибиотиками усиливает кожную сыпь.
При смешивании с 5 % раствором декстрозы - усиление деградации кладрибина.

Особые указания
Лечение кладрибином должно осуществляться под контролем врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.
Наблюдающаяся при терапии кладрибином миелосупрессия дозозависима и обычно обратима. Эффекты миелосупрессии кладрибина главным образом появляются в течение месяца с момента лечения. Во время лечения и как минимум в течение 4-8 недель после необходим тщательный контроль за гематологическими показателями крови. Особую осторожность следует соблюдать пациентам с исходным угнетением функции костного мозга любого происхождения из-за риска появления пролонгированной гипоплазии.
Лечение кладрибином может привести в некоторых случаях к тяжелым формам иммуносупрессии с уменьшением уровня CD4 лейкоцитов.
При возникновении лихорадочного состояния на фоне нейтропении необходим тщательный контроль за общим состоянием пациентов в течение первого месяца лечения и, в случае необходимости, назначение антибактериальной терапии. В случае развития нейротоксичности лечение препаратом должно быть приостановлено до разрешения неврологической симптоматики.
Лечение пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью следует проводить под непосредственным контролем за функциями почек и печени. Лечение должно быть прекращено в случае нефро- или гепатотоксичности.
При отсутствии данных по фармакокинетике у пожилых людей, необходимо тщательное наблюдение таких пациентов.

Форма выпуска
Концентрат для приготовления раствора для инфузий по 10мг/10 мл (1 мг/мл) в стеклянных флаконах.
По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке из картона. По 6, 7 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.
По 36 флаконов вместе с инструкцией по применению, по одной инструкции на каждые 6 флаконов, в коробке из картона (для стационаров).

Условия хранения
При температуре от +2 до +8 °С в сухом защищенном от света месте.
Хранить в недоступном для детей месте. Список Б.

Срок годности
2 года.
Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель: ООО «ЛЭНС-Фарм», дочерняя компания ОАО «Верофарм»
Юридический адрес 143000, Московская область, г. Одинцово, Можайское шоссе д. 71
Адрес производства и принятия претензий: 601125, Владимирская обл., Петушинский р-н, пос. Вольгинский, корпус 95
Тел (49243) 7-17-53

Директор ИДКЭЛС С.В. Буданов

Начальник Медицинского управления Т.И. Скоблик