ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ЛЕЙКЛАДИН

Регистрационный номер:
Торговое название: Лейкладин
Международное непатентованное название: кладрибин (cladribine)
Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав
1 мл концентрата содержит:
активное вещество: кладрибин 1 мг;
вспомогательные вещества: калия дигидрофосфат, натрия хлорид, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Описание
Прозрачная бесцветная 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 характеризуются 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, незначительное количество (менее 1%) выводится с фекалиями.
Препарат подвергается внутриклеточному метаболизму. На начальном этапе фосфорилирование до 5'-монофосфата осуществляет дезоксицитидинкиназа. Поскольку уровень активности дезоксицитидинкиназы в лимфоцитах 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 лекарственной формы.
- Умеренная или тяжелая почечная недостаточность (КК <50 мл/мин).
- Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность (≥ 4 по шкале Чайлд-Пьюга).
- Беременность и период кормления грудью.
- Детский возраст (безопасность и эффективность кладрибина при использовании у детей не исследовалась).

С осторожностью: при угнетении функции костного мозга, легкой 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). В виде солевых растворов препарат стабилен в течение суток.

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, апластическая анемия, гемолитическая анемия. Очень редко – миелодиспластический синдром.

Со стороны системы пищеварения: тошнота, рвота, анорексия, диарея, запор, метеоризм, боль в области живота, повышение уровня билирубина и/или активности трансаминаз.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница, повышенная возбудимость, периферические сенсорные нейропатии, полинейропатия, потеря сознания, атаксия, депрессия. Очень редко – эпилептоидные судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: отеки, тахикардия, шум в сердце, снижение артериального давления, ишемия миокарда.

Со стороны дыхательной системы: кашель, нарушение перкуторного звука и аускультативных характеристик дыхания, учащенное дыхание, интерстициальный пневмонит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, локализованная экзантема, шелушение кожи, кожный зуд, крапивница, болезненность кожи.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, артралгия, боль в костях.

Со стороны органа зрения: конъюнктивит, блефарит

Местные реакции: эритема, боль, отечность, тромбоз, флебит.

Прочие: повышение температуры тела, озноб, слабость, астения, повышенная утомляемость, повышенная потливость, боль различной локализации, пурпура, петехии, носовые кровотечения, снижение иммунитета, синдром лизиса опухоли, развитие вторичных злокачественных опухолей; предрасположенность к инфекциям, оппортунистическим инфекциям, вызванных Herpes simplex, Herpes zoster, Cytomegalovirus.

Передозировка
Проявляется необратимыми нарушениями со стороны центральной нервной системы (пара- и тетрапарезы, параличи), нефротоксическими эффектами, а также тяжелой миелосупрессией.
Лечение: прекращение терапии лейкладином. Симптоматические средства (эффективного антидота нет).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
При назначении одновременно или непосредственно после других миелотоксичных препаратов возможно аддитивное угнетение функции костного мозга.
В случае назначения Лейкладина 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.
В случаях, когда ожидается лизис значительной клеточной массы, должны быть приняты профилактические меры во избежание гиперурикемии и гиперурикозурии (риск возникновения острой почечной недостаточности). Для предотвращения гиперурикемии рекомендуется обильное питье, при необходимости – аллопуринол и щелочное питье.
Пациентам во время лечения и как минимум в течение 6 месяцев после следует использовать надежные методы контрацепции.

Форма выпуска
Концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мг/5 мл и 10 мг/10 мл (1 мг/мл).
По 10 мл в стеклянных флаконах, укупоренных резиновой пробкой и обкатанных алюминиевым колпачком. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.
По 5 мл в стеклянных ампулах. По 5 или 10 ампул в пачке картонной с перегородками или специальными гнездами вместе с ампульным скарификатором и инструкцией по применению. По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ/алюминиевой фольги. По 1 или 2 контурных упаковок вместе с ампульным скарификатором и инструкцией по применению в картонной пачке.
При использовании ампул, имеющих кольцо излома, скарификаторы в упаковку не вкладываются.

Условия хранения
Список Б. Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре от 2 до 10°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
5 лет.
Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель/претензии потребителей направлять по адресу:
РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007,
г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,
т./ф.: (+375 17) 220-37-16,
e-mail:medic@belmedpreparaty.com,
http://www.belmedpreparaty.com.

И.о. директора ИДКЭЛС **А.Н. Васильев**

Заместитель генеральный директора
по вопросам инновационного развития
РУП «Белмедпрепараты» **Т. В. Трухачева**