

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Кладрибин-Промомед, 1 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кладрибин

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 1 мг кладрибина.

Каждый флакон объемом 5 мл содержит 5 мг кладрибина.

Каждый флакон объемом 10 мл содержит 10 мг кладрибина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: калий, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный бесцветный или слегка желтоватый раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Кладрибин-Промомед показан к применению у взрослых для лечения:

- волосатоклеточный лейкоз.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение кладрибином должно осуществляться под контролем врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Дозировки и продолжительность лечения устанавливает лечащий врач в зависимости от особенностей течения заболевания и тяжести состояния.

Режим дозирования**Взрослые**

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.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Кладрибин-Промомед у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно капельно в виде 2-часовых или 24-часовых инфузий.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к кладрибину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Почечная недостаточность средней степени тяжести или тяжелая (клиренс креатинина (КК) < 50 мл/мин)
- Печеночная недостаточность средней степени тяжести или тяжелая (> 4 по шкале Чайлд-Пью)
- Беременность и период грудного вскармливания

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Кладрибин-Промомед применяется с осторожностью:

- при угнетении функции костного мозга;
- при легкой почечной и/или печеночной недостаточности;
- при инфекционных осложнениях основного заболевания (необходимо оценить соотношение риска и ожидаемой пользы при введении кладрибина пациентам с инфекционными осложнениями);
- в пожилом возрасте.

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 легкой степени тяжести 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.

Вспомогательные вещества

Содержание калия

Препарат Кладрибин-Промомед содержит менее 1 ммоль (39 мг) калия на дозу 0,09–0,1 мг/кг/день, то есть, по сути, не содержит калия.

Содержание натрия

Препарат Кладрибин-Промомед содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу 0,09–0,1 мг/кг/день, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Пациентам во время лечения и как минимум в течение 6 месяцев после окончания терапии следует использовать надежные методы контрацепции. Мужчинам следует рекомендовать обратиться за советом по криоконсервации спермы до лечения из-за возможности бесплодия после терапии кладрибином.

Беременность

Препарат Кладрибин-Промомед противопоказан во время беременности.

Лактация

Препарат Кладрибин-Промомед противопоказан в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Во время лечения не следует управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены данные, полученные при приеме кладрибина.

Системно-органные классы (СОК) нежелательных реакций	Перечень нежелательных реакций
<i>Инфекции и инвазии</i>	• предрасположенность к инфекциям, оппортунистическим инфекциям, вызванным <i>Herpes simplex</i>, <i>Herpes zoster</i>, <i>Cytomegalovirus</i>
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	• развитие вторичных злокачественных опухолей
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	• лейкопения • нейтропения • тромбоцитопения • анемия • панцитопения • апластическая анемия • миелодиспластический синдром • гемолитическая анемия

Нарушения со стороны иммунной системы	• иммуносупрессия
Нарушения метаболизма и питания	• синдром лизиса опухоли
Нарушения со стороны нервной системы	• головная боль • головокружение • бессонница • повышенная возбудимость • периферические сенсорные нейропатии • полинейропатия • потеря сознания • атаксия • депрессия • эпилептоидные судороги
Нарушения со стороны органа зрения	• конъюнктивит • блефарит
Нарушения со стороны сердца	• отеки • тахикардия • шум в сердце • ишемия миокарда
Нарушения со стороны сосудов	• снижение артериального давления • пурпура • петехии • носовые кровотечения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	• кашель • изменение перкуторного звука и аускультативных характеристик дыхания • учащенное дыхание • интерстициальный пневмонит
Желудочно-кишечные нарушения	• тошнота • рвота • анорексия • диарея • запор • метеоризм • боль в области живота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	• сыпь • локализованная экзантема • шелушение кожи • кожный зуд • крапивница • болезненность кожи
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	• миалгия • артралгия • боль в костях
Общие нарушения и реакции в месте введения	• повышение температуры тела • озноб

	• слабость • астения • повышенная утомляемость • повышенная потливость • боль различной локализации • эритема • боль • отечность • тромбоз • флебит
Лабораторные и инструментальные данные	• повышение уровня билирубина и/или активности трансаминаз

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения

«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Адрес: 010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

Телефон: +7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 17 231 85 14

Факс: +375 17 252 53 58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

Научный Центр Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий им. академика
Э. ГАБРИЕЛЯНА

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: +374 60 83 00 73

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Проявляется необратимыми нарушениями со стороны центральной нервной системы (парепарезы, тетрапарезы, параличи), нефротоксическими эффектами, а также тяжелой миелосупрессией.

Лечение

Прекращение терапии кладрибином. Симптоматические средства (эффективного антидота нет).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги пурина.

Код АТХ: L01BB04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Концентрация препарата в цереброспинальной жидкости составляет 25 % от его концентрации в плазме.

Биотрансформация

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.

Элиминация

При внутривенном введении период полувыведения ($T_{1/2}$) – от 5,7 до 19,7 часов.

Препарат преимущественно экскретируется с мочой (до 35 %), незначительное количество (менее 1 %) выводится с фекалиями.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

натрия хлорид

0,025 М раствор калия дигидрофосфата и/или 0,25 М раствор динатрия гидрофосфата
(для коррекции pH)

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

При смешивании с 5 % раствором декстрозы – усиление деградации кладрибина. Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

Приготовленный раствор сохраняет стабильность в течение 24 часов при температуре до 25 °С, его следует вводить сразу после приготовления. Если раствор сразу не был использован, то медицинский персонал отвечает за длительность и условия его хранения. В любом случае длительность хранения готового раствора не должна превышать 24 часа, включая время, необходимое для проведения инфузии.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить и перевозить в холодильнике (2–8 °С). Хранить в оригинальной упаковке (пачке/коробке). Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл, 10 мл препарата во флаконы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса, герметично закупоренные резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

По 1 или 5 флаконов (5 мл), 1, 6, 7 или 10 флаконов (10 мл) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 60 флаконов (5 мл), 36 или 40 флаконов (10 мл) с приложением листков-вкладышей в количестве, равном количеству флаконов, помещают в коробку из картона (для стационаров).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Приготовление раствора для инфузий

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.

Меры предосторожности при приготовлении инфузионного раствора и обращении с препаратом

Поскольку лекарственный препарат не содержит антимикробных консервантов и бактериостатических агентов, при приготовлении раствора необходимо соблюдать соответствующие асептические меры предосторожности.

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!

После разбавления содержимого флакона с концентратом следует незамедлительно начать введение препарата.

Флакон предназначен только для однократного использования, неиспользованный раствор подлежит уничтожению.

Потенциальные опасности, связанные с цитотоксическими агентами, хорошо известны, и соответствующие меры предосторожности должны быть приняты при обращении, подготовке и введении кладрибина. Рекомендуется использование одноразовых перчаток и защитной одежды. Если готовый раствор кладрибина попал на кожу или слизистые оболочки, необходимо сразу промыть вовлеченную поверхность большим количеством воды.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru,
document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: + (996) 703-699-466

Электронная почта: pv@dasmed.kg, kyrgyzstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: + (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: medtehprom@tuf.by, belarus@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru,
adversereaction@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: decalog@nur.kz, kazakhstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Кладрибин-Промомед доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>