

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

КЛАДРИБИН, 10 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кладрибин.

Каждая таблетка содержит 10 мг кладрибина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол (Е420) (см. разделы 4.4) и гидроксипропилбетадекс (см. раздел 4.5).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета.

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

Препарат КЛАДРИБИН показан для лечения взрослых пациентов с активным рецидивирующим рассеянным склерозом (РС), (ремиттирующим и вторично-прогрессирующим с обострениями).

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Рекомендуемая суммарная доза препарата КЛАДРИБИН составляет 3,5 мг/кг массы тела пациента в течение 2-х лет: 1,75 мг/кг на 1 курс лечения в год. Годовой курс терапии состоит из 2-х недель лечения: одна неделя в начале 1-го месяца и одна неделя в начале 2-го месяца соответствующего года лечения. Каждая неделя лечения состоит из 4 или 5 дней, в течение которых препарат принимают 1 раз в сутки в дозе 10 мг или 20 мг (одна или две таблетки) в зависимости от массы тела пациента.

Расчет дозы и количества препарата в зависимости от массы тела пациента представлены ниже в Таблицах 1 и 2.

После завершения 2 годовых курсов лечения дальнейший прием препарата в течение 3-го и 4-го года не требуется.

Возобновление лечения после 4-х лет не изучалось.

Критерии начала и продолжения лечения

Число лимфоцитов должно быть:

- в норме перед началом 1-го года лечения препаратом КЛАДРИБИН;
- $>0,8 \times 10^9/\text{л}$ перед началом 2-го года лечения препаратом КЛАДРИБИН.

При необходимости 2-й годовой курс лечения может быть отложен до восстановления приемлемого числа лимфоцитов на срок до 6 месяцев (по медицинским показаниям). В случае если период восстановления числа лимфоцитов занимает более 6 месяцев, прием препарата КЛАДРИБИН должен быть прекращен.

Расчет дозы

Расчет дозы в течение 2-х лет терапии проводится лечащим врачом на основании массы тела пациента в соответствии с Таблицей 1. Для некоторых диапазонов массы тела число таблеток может варьироваться от одной недели лечения к другой. Пероральное применение кладрибина у пациентов массой тела менее 40 кг не исследовалось.

Таблица 1. Доза препарата КЛАДРИБИН на неделю лечения в зависимости от массы тела пациента для каждого года терапии.

Масса тела пациента, кг	Доза в мг (число таблеток) на неделю лечения	
	1-я неделя лечения	2-я неделя лечения
≥40, но <50	40 мг (4 таблетки)	40 мг (4 таблетки)
≥50, но <60	50 мг (5 таблеток)	50 мг (5 таблеток)
≥60, но <70	60 мг (6 таблеток)	60 мг (6 таблеток)
≥70, но <80	70 мг (7 таблеток)	70 мг (7 таблеток)
≥80, но <90	80 мг (8 таблеток)	70 мг (7 таблеток)
≥90, но <100	90 мг (9 таблеток)	80 мг (8 таблеток)
≥100, но <110	100 мг (10 таблеток)	90 мг (9 таблеток)
≥110	100 мг (10 таблеток)	100 мг (10 таблеток)

Таблица 2 показывает распределение общего числа таблеток по дням в течение недельного курса терапии. Интервал между приемом таблеток должен составлять 24 часа. Прием препарата должен осуществляться в одно и то же время суток в течение каждой недели терапии. Если суточная доза составляет 2 таблетки, таблетки принимают вместе как одну дозу.

Таблица 2. Распределение общего числа таблеток препарата КЛАДРИБИН в дозе 10 мг по дням в течение недельного курса терапии.

Общее число таблеток в неделю	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Пропущенная доза

Пропущенную дозу препарата (1 или 2 таблетки) следует принять, как только об этом вспомнил пациент, в тот же день в соответствии с графиком лечения.

Пропущенная доза не должна приниматься вместе с последующей запланированной дозой на следующий день. В случае пропуска дозы пациент должен принять пропущенную дозу на следующий день, продлив, таким образом, курс приема препарата на сутки. Если пропущены две последовательные дозы, применяется то же правило, и число дней недельного курса лечения увеличивается на два дня.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Клинические исследования (КИ) по применению кладрибина в таблетках не включали пациентов старше 65 лет, поэтому неизвестно, есть ли у них отличие в ответе на терапию по сравнению с более молодыми пациентами (см. раздел 4.4).

Пациенты с почечной недостаточностью

КИ по применению кладрибина у пациентов с почечной недостаточностью не проводились.

У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) от 60 до 89 мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется.

Препарат КЛАДРИБИН противопоказан пациентам со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности, так как безопасность и эффективность применения препарата у данной группы пациентов не установлены (см. раздел 4.3).

Пациенты с печеночной недостаточностью

КИ по применению кладрибина у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились.

Пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется, поскольку роль печени в процессе выведения кладрибина незначительна (см. раздел 4.3).

Применение препарата КЛАДРИБИН у пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности (индекс Чайлд-Пью >6) противопоказано, так как данные отсутствуют (см. раздел 4.3).

Значения уровня аминотрансферазы, щелочной фосфатазы и общего билирубина в сыворотке крови должны быть получены перед началом терапии во время первого и второго года лечения (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность кладрибина у детей и подростков с рассеянным склерозом в возрасте до 18 лет не установлена, поэтому прием препарата в этой группе пациентов не рекомендуется к применению (см. раздел 4.3).

Способ применения

Таблетки принимают внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая водой.

Поскольку таблетки не покрыты оболочкой, их необходимо проглатывать сразу же после освобождения из упаковки, не оставлять на поверхности и не держать в руках дольше, чем это необходимо. В случае если таблетка была оставлена на поверхности или если она разломалась в процессе высвобождения из упаковки, поверхность необходимо тщательно вымыть.

При обращении с препаратом руки должны быть сухими. После применения препарата необходимо тщательно вымыть руки.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к кладрибину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- обострение хронической инфекции (туберкулез, гепатит);
- ВИЧ-инфекция;
- начало терапии кладрибином у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе пациентов, получающих иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию

(см. раздел 4.5);

- средняя и тяжелая степень почечной недостаточности (КК <60 мл/мин) (см. раздел 4.4);
- средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности;
- активные злокачественные заболевания;
- совместное применение с интерфероном бета;
- вакцинация живыми, в том числе аттенуированными вакцинами;
- беременность, период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует соблюдать осторожность у пациентов пожилого возраста, старше 65 лет, из-за недостаточности клинических данных и с учетом большей вероятности недостаточности почек или печени, сопутствующих заболеваний и других применяемых препаратов.

Следует соблюдать осторожность при комбинированной терапии с препаратами, обладающими гематотоксическими свойствами, индукторами транспортных белков BCRP и P-гликопротеина (P-gp).

Гематологический мониторинг

Механизм действия кладрибина связан с уменьшением числа лимфоцитов. Снижение числа лимфоцитов является дозозависимым. Уменьшение числа нейтрофилов, эритроцитов, уровня гематокрита, уровня гемоглобина, а также тромбоцитов по сравнению с начальными значениями наблюдалось в ходе КИ, однако данные параметры обычно остаются в норме.

Аддитивные нежелательные гематологические реакции возможны, если кладрибин назначается до или совместно с другими лекарственными препаратами, которые влияют на показатели крови (см. раздел 4.5).

Число лимфоцитов должно определяться:

- перед началом лечения кладрибином на первом году терапии;
- перед началом 2-го года лечения кладрибином на втором году терапии;
- через 2 и 6 месяцев после начала лечения на первом и втором годах терапии. Если число лимфоцитов составляет менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, то контроль должен проводиться до восстановления числа лимфоцитов.

Для принятия решения о лечении, исходя из числа лимфоцитов, смотри раздел 4.2 и пункт «Инфекционные заболевания».

Инфекционные заболевания

При приеме кладрибина может ослабляться иммунная защита организма и повышаться вероятность развития или обострения инфекционных заболеваний. При лечении кладрибином наблюдались серьезные, тяжелые и оппортунистические инфекции, включая случаи с летальным исходом. До начала терапии кладрибином следует исключить ВИЧ-инфекцию, хронический активный туберкулез, хронический активный гепатит (см. раздел 4.3). Могут активироваться латентные инфекции, в том числе туберкулез и гепатит. Поэтому до начала терапии на первом и втором годах лечения необходимо провести скрининг на латентные инфекции, в особенности на туберкулез и гепатит В и С. Начало терапии кладрибином следует отложить до полного выздоровления.

Начало терапии также следует отложить в случае острой инфекции до ее разрешения.

Герпес зостер

Особое внимание следует уделять пациентам, не имеющим в анамнезе указание на перенесенную инфекцию, вызываемую вирусом ветряной оспы (Varicella zoster). Таким серонегативным к вирусу ветряной оспы пациентам до начала терапии кладрибином

рекомендуется проводить вакцинацию. Начало терапии кладрибином следует отложить на 4–6 недель для обеспечения полного эффекта вакцинации.

Увеличение заболеваемости герпесом зостер (*Herpes zoster*) было отмечено у пациентов, принимающих кладрибин. Если число лимфоцитов не превышает $0,2 \times 10^9/\text{л}$, следует назначить профилактическое антигерпетическое лечение на период пока сохраняется лимфопения 4 степени. Пациентов с числом лимфоцитов ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$ необходимо тщательно наблюдать на предмет признаков и симптомов инфекции, в особенности опоясывающего лишая. В случае обнаружения симптомов инфекции необходимо начать соответствующую терапию. Лечение кладрибином может быть прервано или отложено до полного выздоровления.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Случаи ПМЛ были зарегистрированы у пациентов, получавших кладрибин по поводу волосатоклеточного лейкоза с другим режимом дозирования.

В базе данных КИ кладрибина при рассеянном склерозе (РС) (1976 пациентов, 9855 пациенто-лет) не отмечено ни одного случая ПМЛ. Тем не менее, перед началом терапии кладрибином (обычно в течение предшествующих 3 месяцев) необходимо выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ). Это особенно важно, если пациент уже получал препараты для лечения РС, которые имеют риск развития ПМЛ.

Злокачественные новообразования

В КИ и долгосрочных наблюдениях у пациентов, получавших кумулятивную дозу кладрибина в таблетках 3,5 мг/кг, частота злокачественных новообразований была выше (10 случаев на 3919 пациенто-лет или 0,26 случаев на 100 пациенто-лет), чем у пациентов, получавших плацебо (3 случая на 2415 пациенто-лет или 0,12 случаев на 100 пациенто-лет).

Кладрибин противопоказан пациентам с РС с активными злокачественными новообразованиями. Вопрос о назначении кладрибина пациентам с указанием на злокачественное образование в анамнезе должен решаться индивидуально с учетом соотношения возможного риска и пользы для пациента. Пациентам, получавшим терапию кладрибином, рекомендовано проходить стандартные обследования на выявление злокачественных новообразований.

Нарушения функции печени

Поражения печени, в том числе серьезные случаи, нечасто отмечались у пациентов, получавших терапию кладрибином. Перед назначением кладрибина необходимо собрать полный анамнез пациента относительно предыдущих случаев поражения печени при приеме других лекарственных препаратов или первичных поражений печени. Во время первого и второго года лечения до начала терапии должны быть определены концентрации аминотрансферазы, щелочной фосфатазы и общего билирубина в сыворотке крови. Во время лечения следует проводить мониторинг концентрации ферментов печени и билирубина при наличии соответствующих клинических признаков и симптомов.

Если у пациента возникают клинические признаки, включая повышение концентрации ферментов печени неустановленной этиологии, или симптомы, указывающие на нарушение функции печени (например, тошнота неустановленной этиологии, рвота, боль в животе, утомляемость, анорексия или желтуха и/или темный цвет мочи), следует незамедлительно определить концентрацию трансаминаз и общего билирубина в сыворотке крови и, в случае необходимости, прекратить терапию кладрибином.

Контрацепция у мужчин и женщин

Перед началом терапии во время первого и второго года лечения кладрибином пациенты мужского и женского пола, обладающие детородным потенциалом, должны быть

предупреждены о возможном серьезном риске для плода и необходимости использовать эффективные методы контрацепции.

У женщин с детородным потенциалом беременность должна быть исключена до начала терапии кладрибином на первом и втором годах терапии.

Женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время применения кладрибина и как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения. Мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции для предупреждения беременности у своих партнерш во время применения кладрибина и в течение, как минимум, 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения.

Переливание крови

Пациентам, которым требуется переливание крови, рекомендуется до переливания крови провести облучение клеточных компонентов с целью предотвращения трансфузионно-обусловленной реакции «трансплантат против хозяина». Рекомендуется консультация специалиста-гематолога.

Смена терапии, переход с других препаратов на кладрибин и с кладрибина на другие препараты

У пациентов, получавших ранее терапию иммуномодулирующими и иммуносупрессорными препаратами, механизм их действия и продолжительность терапевтического эффекта должны быть рассмотрены до начала терапии кладрибином. Возможное аддитивное влияние на иммунную систему должно быть также принято во внимание при приеме таких препаратов пациентами, получавшими кладрибин.

Пациенты пожилого возраста

КИ по применению кладрибина в таблетках не включали пациентов старше 65 лет, поэтому неизвестно, есть ли у них отличие в ответе на терапию по сравнению с более молодыми пациентами.

Следует соблюдать осторожность при использовании кладрибина у пациентов пожилого возраста, принимая во внимание большую вероятность почечной или печеночной недостаточности, сопутствующих заболеваний и совместного применения лекарственных препаратов.

Пациенты с почечной недостаточностью

КИ по применению кладрибина у пациентов с почечной недостаточностью не проводились. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (КК от 60 до 89 мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется. Кладрибин противопоказан пациентам со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности, так как безопасность и эффективность применения препарата у данной группы пациентов не установлены (см. раздел 4.3).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Применение препарата КЛАДРИБИН у пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности (индекс Чайлд-Пью >6) противопоказано, так как данные отсутствуют (см. раздел 4.3).

Вспомогательные вещества

Препарат КЛАДРИБИН содержит 64 мг сорбитола (E420) в каждой таблетке. Сорбитол является источником фруктозы. Если лечащий врач сообщил, что у Вас (или Вашего ребенка) непереносимость некоторых сахаров или у Вас диагностирована наследственная непереносимость фруктозы – редкое генетическое нарушение, при котором человек не может

усваивать фруктозу, прежде чем Вы (или Ваш ребенок) начнете применять или получать данный лекарственный препарат, посоветуйтесь с врачом.

Дети

Безопасность и эффективность кладрибина у детей и подростков с рассеянным склерозом в возрасте до 18 лет не установлена, поэтому прием препарата в этой группе пациентов не рекомендуется к применению.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В состав препарата КЛАДРИБИН входит гидроксипропилбетадекс, который может увеличивать растворимость и системную биодоступность слаборастворимых лекарственных средств при совместном приеме. Прием других пероральных препаратов возможен не ранее, чем за 3 часа до или через 3 часа после приема препарата КЛАДРИБИН.

Иммунодепрессивные препараты

Использование препарата у иммунокомпрометированных пациентов, включая пациентов, получающих иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию (например, метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин или азатиоприн) или длительное лечение глюкокортикостероидами, противопоказано из-за риска дополнительного влияния на иммунную систему (см. раздел 4.3).

Во время лечения кладрибином может быть назначена краткосрочная терапия системными глюкокортикостероидами.

Препараты, модифицирующие течение болезни

Совместное применение кладрибина с интерфероном бета может увеличить риск развития лимфопении. Безопасность и эффективность применения кладрибина в комбинации с другими препаратами, модифицирующими течение болезни, у пациентов с РС не установлена. Совместное применение не рекомендовано.

Препараты, обладающие гематотоксическими свойствами

При применении кладрибина до или совместно с препаратами, обладающими гематотоксическими свойствами (например, карбамазепин), можно ожидать дополнительные нежелательные реакции со стороны крови. В таких случаях следует проводить тщательный мониторинг гематологических показателей.

Вакцинация живыми, в том числе аттенуированными вакцинами

Лечение кладрибином не следует начинать в течение 4–6 недель после вакцинации живыми, в том числе аттенуированными вакцинами из-за повышения риска активизации инфекции.

Вакцинация живыми, в том числе аттенуированными вакцинами не должна назначаться как во время лечения кладрибином, так и после прекращения приема препарата до тех пор, пока число лейкоцитов в крови не вернется к норме.

Сильнодействующие ингибиторы транспортных белков ENT1, CNT3, BCRP

На уровне абсорбции кладрибина единственное возможное клинически значимое взаимодействие вероятно с белками резистентности рака молочной железы (BCRP или ABCG2). Ингибирование белков BCRP в желудочно-кишечном тракте может увеличивать биодоступность кладрибина при пероральном приеме и его системное действие. Известные BCRP ингибиторы (например, элтромбопаг) *in vivo* могут менять фармакокинетические параметры субстратов транспортных белков на 20 %.

Данные исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что кладрибин является субстратом уравнивающих переносчиков нуклеозидов (ENT1) и концентрирующих переносчиков нуклеозидов (CNT3) транспортных белков. Следовательно, биодоступность, внутриклеточное распределение и почечная элиминация кладрибина теоретически могут быть изменены под действием сильнодействующих ингибиторов транспортных белков ENT1, CNT3 и BCRP, таких как дилазеп, нифедипин, нимодипин, цилостазол, сулиндак или резерпин. Однако их непосредственное влияние на действие кладрибина трудно предсказать.

Несмотря на то, что клиническое значение таких взаимодействий неизвестно, рекомендуется избегать совместного назначения сильнодействующих ингибиторов транспортных белков (ENT1, CNT3 или BCRP) в течение 4–5 дней терапии кладрибином. В случае если это невозможно, следует рассмотреть выбор альтернативного лекарственного препарата с отсутствием или с минимальным ингибированием транспортных белков ENT1, CNT3 или BCRP. Если и это невозможно, рекомендуется снижение дозы этих лекарственных препаратов до минимальной поддерживающей, отдельный прием препаратов и тщательное наблюдение за пациентами.

Сильнодействующие индукторы транспортных белков BCRP и P-gp

Влияние сильнодействующих индукторов эффлюксных транспортных белков BCRP и P-gp на биодоступность и распределение кладрибина не изучалось.

Снижение эффектов кладрибина возможно при совместном применении индукторов транспортных белков BCRP (например, кортикостероидов) или индукторов транспортных белков P-gp (например, рифампицина, препаратов зверобоя).

Гормональные контрацептивные средства

Одновременное применение кладрибина с оральными гормональными контрацептивами (этинилэстрадиол и левоноргестрел) показало отсутствие клинически значимого фармакокинетического взаимодействия с кладрибином. Поэтому не ожидается, что одновременное использование кладрибина снизит эффективность гормональных контрацептивов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Перед началом терапии во время 1-го и 2-го года лечения кладрибином пациенты мужского и женского пола, обладающие детородным потенциалом, должны быть предупреждены о возможном серьезном риске для плода и необходимости использовать эффективные методы контрацепции.

Женщинам с детородным потенциалом необходимо пройти тест на беременность до начала лечения кладрибином на первом и втором году терапии и использовать эффективные методы контрацепции во время приема препарата и как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения.

Женщины, которые забеременели во время терапии, должны прекратить лечение кладрибином.

Поскольку кладрибин угнетает синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), можно ожидать неблагоприятные воздействия на гаметогенез человека. Поэтому пациенты мужского пола должны использовать эффективные методы контрацепции для предупреждения беременности у своих партнерш во время применения кладрибина и в течение как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения.

Беременность

Кладрибин ингибирует синтез ДНК, что может приводить к врожденным порокам развития при применении во время беременности.

Исследования на животных показали токсичность кладрибина в отношении репродуктивной системы.

Кладрибин противопоказан беременным женщинам (см. раздел 4.3).

В случае наступления беременности в период лечения препарат должен быть отменен.

Лактация

Данные о проникновении кладрибина в грудное молоко человека отсутствуют. С учетом потенциальных нежелательных реакций кладрибина рекомендуется прекращение грудного вскармливания во время терапии и в течение одной недели после приема последней дозы препарата.

Фертильность

Эффекты кладрибина на фертильность у пациентов мужского пола неизвестны.

В исследованиях на животных нарушения тестикулярной функции наблюдались у мышей и обезьян. Влияния кладрибина на фертильность или репродуктивную функцию у мышей не обнаружено.

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

Кладрибин не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее клинически значимыми нежелательными реакциями, зарегистрированными у пациентов с РС, получавших кладрибин в рекомендованной кумулятивной дозе 3,5 мг/кг в течение 2 лет в КИ, были лимфопения и герпес зостер. Заболеваемость герпесом зостер была выше в период лимфопении 3 или 4 степени ($<500-200$ клеток/ мм^3 или <200 клеток/ мм^3) по сравнению с тем временем, когда пациенты не испытывали лимфопении 3 или 4 степени (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, описанные в приведенном ниже списке, получены на основе объединенных данных КИ РС, в которых кладрибин перорально применялся в качестве монотерапии в кумулятивной дозе 3,5 мг/кг. База данных по безопасности этих исследований включает 923 пациента.

Для описания частоты возникновения нежелательных реакций используется следующая классификация:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 3. Нежелательные реакции, отмечавшиеся у пациентов, получавших кладрибин.

Инфекции и инвазии	
Часто	герпес зостер, герпес слизистой оболочки полости рта
Очень редко	туберкулез
Нарушение со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	лимфопения
Часто	снижение числа нейтрофилов
Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей	
Нечасто	поражение печени
Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	кожная сыпь, алоpecia

Описание отдельных нежелательных реакций

Лимфопения

В КИ у 20–25 % пациентов, получавших кумулятивную дозу кладрибина 3,5 мг/кг в течение 2 лет в качестве монотерапии, развивалась транзиторная лимфопения 3 или 4 степени. Лимфопения 4 степени наблюдалась менее чем у 1 % пациентов. Наибольшая доля пациентов с лимфопенией 3 или 4 степени наблюдалась через 2 месяца после первой дозы кладрибина каждый год (4,0 % и 11,3 % пациентов с лимфопенией 3 степени в 1-й и 2-й год, 0 % и 0,4 % пациентов с лимфопенией 4 степени в 1-й и 2-й год). Ожидается, что у большинства пациентов восстанавливается нормальный уровень лимфоцитов, либо симптомы улучшаются до лимфопении 1 степени в течение 9 месяцев. Чтобы снизить риск тяжелой лимфопении, количество лимфоцитов должно определяться до, во время и после лечения кладрибином (см. раздел 4.4), а также должны соблюдаться строгие критерии для начала и продолжения лечения кладрибином (см. раздел 4.2).

Злокачественные новообразования

В КИ и долгосрочном наблюдении пациентов, получавших кумулятивную дозу кладрибина внутрь 3,5 мг/кг, явления злокачественных новообразований наблюдались чаще у пациентов, получавших кладрибин (1 явление на 3414 пациенто-лет [0,29 явлений на 100 пациенто-лет]) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (3 явления за 2022 пациенто-лет [0,15 явлений на 100 пациенто-лет]) (см. раздел 4.4).

Поражение печени

В ходе пострегистрационных наблюдений были зарегистрированы нечастые явления поражения печени, в том числе серьезные случаи и случаи, приводящие к прекращению лечения, с временной связью с приемом кладрибина. Транзиторные повышения уровня aminotransфераз в сыворотке обычно были выше 5-кратной верхней границы нормы (ВГН). Наблюдались изолированные случаи транзиторных повышений уровня aminotransфераз в сыворотке до 40-кратной ВГН и/или симптоматический гепатит с транзиторным повышением уровня билирубина и желтухой. Время до начала варьировалось, большинство случаев развивалось в течение 8 недель после первого курса лечения (см. раздел 4.4).

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 (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеется ограниченный опыт случаев передозировки кладрибином. Известно, что лимфопения вследствие приема кладрибина является дозозависимой.

Лечение

Антидот при передозировке неизвестен. Рекомендуются назначение симптоматической терапии и тщательное наблюдение. Возможно, потребуется рассмотреть вопрос о прекращении терапии. Из-за быстрого и экстенсивного внутриклеточного и тканевого распределения маловероятно, что гемодиализ при передозировке кладрибином будет эффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA40

Механизм действия

Кладрибин – это нуклеозидный аналог дезоксиаденозина. Замена хлора в пуриновом кольце защищает кладрибин от разложения аденозиндезаминазой, увеличивая внутриклеточное время пребывания пролекарства кладрибина. Последующее фосфорилирование кладрибина до его активной трифосфатной формы, 2-хлордезоксиаденозинтрифосфата (Cd-АТФ), особенно эффективно происходит в лимфоцитах, так как для них характерен постоянный высокий уровень дезоцитидинкиназы (DCK) и относительно низкий уровень 5'-нуклеотидазы (5'-NTase). Высокое соотношение DCK и 5'-NTase способствует накоплению Cd-АТФ в лимфоцитах, что приводит к гибели клеток. В результате более низкого соотношения DCK/5'-NTase другие клетки, развивающиеся из костного мозга, меньше подвержены воздействию кладрибина, чем лимфоциты. DCK – это фермент, ограничивающий скорость превращения пролекарства кладрибина в его активную трифосфатную форму, что приводит к избирательному уменьшению делящихся и неделящихся Т- и В-клеток. Первичный апоптоз-индуцирующий механизм действия Cd-АТФ оказывает прямое и не прямое действие на синтез ДНК и функцию митохондрий. В делящихся клетках Cd-АТФ препятствует синтезу ДНК посредством ингибирования рибонуклеотидредуктазы и конкуренции с дезоксиаденозинтрифосфатом за включение в ДНК посредством ДНК-полимераз. В покоящихся клетках кладрибин вызывает разрывы одноцепочечных ДНК, быстрое потребление никотинамидадениндинуклеотида, истощение АТФ и гибель клеток. Имеются данные о том, что кладрибин также может вызывать прямой каспаз-зависимый и -независимый апоптоз посредством высвобождения цитохрома С и апоптоз-индуцирующего фактора в цитозоль неделящихся клеток. Патогенез РС включает сложный каскад событий, в котором ключевую роль играют различные типы иммунных клеток, включая аутореактивные Т- и В-клетки. Механизм, с помощью которого кладрибин оказывает терапевтическое действие при РС, полностью не выяснен, но считается, что его преимущественное воздействие на В- и Т-лимфоциты прерывает каскад событий в иммунной системе, имеющих центральное значение в развитии РС.

Различия в уровне экспрессии DCK и 5'-NTase между подтипами иммунных клеток могут объяснять различия в чувствительности иммунных клеток к кладрибину. Из-за этих различий клетки врожденной иммунной системы в меньшей степени подвержены воздействию кладрибина, чем клетки адаптивной иммунной системы.

Фармакодинамические эффекты

Кладрибин оказывает длительные эффекты, преимущественно направленные на лимфоциты и аутоиммунные процессы, участвующие в патогенезе РС.

В КИ наибольшая частота лимфопении 3 или 4 степени тяжести ($<500\text{--}200$ клеток/ мм^3 или <200 клеток/ мм^3) наблюдалась у пациентов через 2 месяца после приема первой дозы кладрибина в течение каждого года терапии, что указывало на разрыв во времени между концентрацией кладрибина в плазме крови и максимальным гематологическим эффектом.

Данные КИ показывают, что при назначении кладрибина в рекомендуемой суммарной дозе 3,5 мг/кг массы тела постепенное возвращение показателей медианы числа лимфоцитов к нормальным значениям происходит на 84-й неделе после приема первой дозы кладрибина (примерно через 30 недель после приема последней дозы кладрибина). Более чем у 75 % пациентов число лимфоцитов возвратилось к норме к 144-й неделе после приема первой дозы кладрибина (примерно через 90 недель после приема последней дозы кладрибина).

Терапия кладрибином в таблетках приводит к быстрому сокращению числа циркулирующих CD4+ и CD8+ Т-клеток. CD8+ Т-клетки показывают менее выраженное снижение и более быстрое восстановление, чем CD4+ Т-клетки, что приводит к временному снижению соотношения CD4/CD8. Кладрибин уменьшает число CD19+ В-клеток и CD16+/CD56+ естественных клеток-киллеров, которые также восстанавливаются быстрее, чем CD4+ Т-клетки.

Клиническая эффективность и безопасность

Рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз

Эффективность и безопасность кладрибина в таблетках оценивалась в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом КИ (CLARITY) у 1326 пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС. Цели исследования заключались в оценке эффективности кладрибина по сравнению с плацебо в снижении среднегодовой частоты обострений (СЧО) (первичная конечная точка), замедлении прогрессирования инвалидизации и уменьшении активных очагов по данным МРТ.

Пациенты получали либо плацебо (n=437), либо суммарную дозу кладрибина 3,5 мг/кг (n=433) или 5,25 мг/кг массы тела (n=456) в течение 96-недельного (2 года) периода исследования в 2 курсах лечения. Пациенты, рандомизированные на суммарную дозу 3,5 мг/кг, получали первый курс лечения на 1-й и 5-й неделях первого года и второй курс лечения на 1-й и 5-й неделях второго года. Пациенты, рандомизированные на суммарную дозу 5,25 мг/кг, получали дополнительное лечение на 9-й и 13-й неделях первого года.

Большинство пациентов в группах лечения плацебо (87,0 %) и кладрибином 3,5 мг/кг (91,9 %) и 5,25 мг/кг (89,0 %) завершили полные 96 недель исследования.

Пациенты должны были иметь, по крайней мере, 1 обострение за предыдущие 12 месяцев. В общей популяции исследования средний возраст составлял 39 лет (от 18 лет до 65 лет), а соотношение женщин и мужчин было примерно 2:1. Средняя продолжительность заболевания до включения в исследование составляла 8,7 года, а средняя исходная неврологическая инвалидизация, основанная на расширенной шкале инвалидизации Куртцке (EDSS), во всех группах лечения составляла 3,0 (диапазон от 0 до 6,0). Более двух третей исследуемых пациентов ранее не получали лечения препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС). Остальные пациенты ранее получали лечение интерфероном

бета-1a, интерфероном бета-1b, глатирамера ацетатом или натализумабом. Пациенты с рецидивирующе-ремиттирующим РС, получавшие кладрибин 3,5 мг/кг, показали статистически значимое улучшение по показателям среднегодовой частоты обострений, доли пациентов без обострений в течение 96 недель, доли пациентов без стойкой инвалидизации в течение 96 недель и времени до 3-месячного прогрессирования EDSS по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (см. Таблицу 4).

Таблица 4. Клинические результаты в исследовании CLARITY (96 недель).

Показатель	Плацебо (n=437)	Суммарная доза кладрибина	
		3,5 мг/кг (n=433)	5,25 мг/кг (n=456)
Среднегодовая частота обострений (95 % ДИ)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Относительное снижение (кладрибин по сравнению с плацебо)		57,6 %	54,5 %
Доля пациентов без обострений в течение 96 недель	60,9 %	79,7 %	78,9 %
Время до 3-месячного прогрессирования EDSS, 10-й процентиль (месяцы)	10,8	13,6	13,6
Отношение рисков (95 % ДИ) (кладрибин по сравнению с плацебо)		0,67 (0,48; 0,93) p=0,018	0,69 (0,49; 0,96) p=0,026

* p<0,001 по сравнению с плацебо

Кроме того, группа лечения кладрибином 3,5 мг/кг статистически значимо превосходила плацебо в отношении количества и относительного снижения T1GD+ очагов, активных T2 очагов и комбинированных уникальных очагов, что было продемонстрировано на МРТ головного мозга в течение всех 96 недель исследования. Пациенты, принимавшие кладрибин, по сравнению с группой лечения плацебо, продемонстрировали относительное снижение среднего числа T1 GD+ очагов на 86 % (скорректированное среднее число для кладрибина 3,5 мг/кг и группы плацебо составили 0,12 и 0,91 соответственно), относительное снижение среднего количества активных T2 очагов на 73 % (скорректированное среднее число для кладрибина 3,5 мг/кг и группы плацебо составляло 0,38 и 1,43 соответственно) и относительное снижение среднего количества комбинированных уникальных очагов на пациента за одно сканирование на 74 % (скорректированное среднее число для кладрибина 3,5 мг/кг и группы плацебо составляло 0,43 и 1,72 соответственно) (p<0,001 по всем 3 исходам МРТ).

Апостериорный анализ времени до прогрессирования по шкале EDSS, подтвержденного через 6 месяцев, показал снижение риска прогрессирования инвалидизации на 47 % при приеме кладрибина 3,5 мг/кг по сравнению с плацебо (отношение рисков = 0,53; 95 % доверительных интервалов (ДИ) (0,36; 0,79), p<0,05); в группе плацебо 10-й процентиль был достигнут через 245 дней и совсем не достигнут в течение периода исследования в группе кладрибина 3,5 мг/кг.

Как показано в Таблице 4 выше, более высокие суммарные дозы не добавляли какого-либо клинически значимого преимущества, но были связаны с более высокой частотой лимфопении >3 степени (44,9 % в группе 5,25 мг/кг против 25,6 % в группе 3,5 мг/кг). Пациенты, завершившие исследование CLARITY, могли быть включены в программу исследования CLARITY Extension. В этом расширенном исследовании 806 пациентов получали либо плацебо, либо суммарную дозу кладрибина 3,5 мг/кг (по схеме, аналогичной той, что использовалась в CLARITY) в течение 96-недельного периода исследования. Основной целью этого исследования было изучение безопасности, в то время как конечные точки эффективности были исследовательскими.

Величина эффекта снижения частоты обострений и замедления прогрессирования инвалидизации у пациентов, получавших дозу 3,5 мг/кг в течение 2-х лет, сохранялась в течение 3-х и 4-х лет (см. раздел 4.2).

Эффективность у пациентов с высокой активностью заболевания

Был проведен апостериорный анализ эффективности в подгруппах пациентов с высокой активностью заболевания, получавших кладрибин перорально в рекомендуемой дозе 3,5 мг/кг. Подгруппа пациентов включала:

- пациенты с 1 обострением в течение предшествующего года и по крайней мере 1 T1GD+ очаг или 9 или более T2 очагов на фоне проводимой терапии другими ПИТРС;
- пациенты с 2 или более обострениями в течение предшествующего года, независимо от того, проводилась терапия ПИТРС или нет.

При анализе данных CLARITY наблюдался устойчивый эффект лечения в отношении рецидивов с годовой частотой рецидивов в диапазоне от 0,16 до 0,18 в группах приема кладрибина и от 0,47 до 0,50 в группе приема плацебо ($p < 0,0001$). Существенный эффект наблюдался в период до 6-месячной стойкой нетрудоспособности, когда кладрибин снижал риск прогрессирования инвалидности на 82 % (отношение рисков = 0,18; 95 % ДИ [0,07; 0,47]). Для плацебо 10-й процентиль прогрессирования инвалидизации был достигнут между 16 и 23 неделями, тогда как для групп приема кладрибина он не был достигнут в течение всего исследования.

Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями

Дополнительное КИ у пациентов, получавших кладрибин в качестве дополнительной терапии к интерферону бета, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + интерферон бета, также включало в себя ограниченное число пациентов с вторично-прогрессирующим РС (26 пациентов). У этих пациентов лечение кладрибином с дозировкой 3,5 мг/кг приводило к снижению среднегодовой частоты обострений по сравнению с плацебо (0,03 против 0,30; отношение рисков: 0,11; $p < 0,05$). Не было отмечено различий по показателю среднегодовой частоты обострений между пациентами с рецидивирующе-ремиттирующим РС и пациентами с вторично-прогрессирующим РС с обострениями.

Влияние на прогрессирование инвалидизации не могло быть продемонстрировано ни в одной из подгрупп.

Пациенты с вторично-прогрессирующим РС были исключены из исследования CLARITY. Тем не менее, апостериорный анализ смешанной когорты, включающей пациентов из исследований CLARITY и ONWARD, у которых в качестве приближенного показателя вторично-прогрессирующего РС был определен исходный уровень по шкале EDSS $> 3,5$, показал аналогичное снижение среднегодовой частоты обострений по сравнению с пациентами с оценкой по шкале EDSS ниже 3.

5.2. Фармакокинетические свойства

Кладрибин является пролекарством и для его активации требуется внутриклеточное фосфорилирование. Фармакокинетические показатели кладрибина изучались при внутривенном и пероральном введении пациентам с РС и пациентам с онкологическими заболеваниями, а также в исследованиях *in vitro*.

Абсорбция

После перорального введения кладрибин быстро всасывается. После приема внутрь 10 мг кладрибина средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови находится в диапазоне от 22 нг/мл до 29 нг/мл, а соответствующая площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) составляет от 80 до 101 нг×ч/мл (среднее арифметическое из различных

исследований). При приеме натошак среднее время достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) кладрибина в плазме крови составляет около 0,5 часа (в диапазоне от 0,5 часа до 1,5 часа). При одновременном приеме с высококалорийной пищей абсорбция кладрибина замедляется: среднее $T_{\max}$ составляет 1,5 часа (в диапазоне от 1 часа до 3 часов), а $C_{\max}$ снижается на 29 % (основываясь на среднем геометрическом значении), при этом AUC не изменяется. Биодоступность кладрибина после перорального введения в дозе 10 мг составляет около 40 %.

Распределение

Объем распределения препарата большой, что указывает на его экстенсивное распределение в тканях и на внутриклеточное поглощение. В среднем объем распределения кладрибина составляет от 480 л до 490 л. Связь кладрибина с белками плазмы крови составляет 20 % и не зависит от концентрации препарата.

Прохождению кладрибина через биологические мембраны способствуют различные транспортные белки, в том числе ENT1, CNT3 и BCRP.

В исследованиях *in vitro* кладрибин лишь минимально связан с P-gp. Клинически значимое взаимодействие с ингибиторами P-gp маловероятно. Возможные последствия влияния индукции P-gp на биодоступность кладрибина формально не изучались.

В исследованиях *in vitro* показано незначительное опосредованное транспортными белками поглощение кладрибина гепатоцитами.

Кладрибин обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Небольшое исследование у онкологических пациентов показало, что отношение концентрации кладрибина в цереброспинальной жидкости к концентрации его в плазме составляет 0,25.

Кладрибин и/или его фосфорилированные метаболиты главным образом накапливаются и удерживаются в лимфоцитах. *In vitro* отношение внеклеточной концентрации к внутриклеточной концентрации через 1 час после воздействия кладрибина составляло примерно 30/40.

Биотрансформация

Метаболизм кладрибина изучали у пациентов с РС после однократного перорального введения дозы 10 мг и однократного внутривенного введения дозы 3 мг. Основным компонентом, присутствующим в плазме и в моче, являлся неизмененный кладрибин как после перорального, так и после внутривенного введения. Метаболит 2-хлороаденин был также обнаружен в плазме и в моче, в количестве <3 % от неизмененного кладрибина после перорального введения. Другие метаболиты определялись в плазме и в моче в следовых количествах.

В клетках печени в условиях *in vitro* наблюдался незначительный метаболизм кладрибина (90 % кладрибина остается в неизмененном виде).

Кладрибин не является релевантным субстратом для ферментов цитохрома P450 и потенциальным ингибитором CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. Предполагается, что ингибирование этих ферментов или генетические полиморфизмы (например, CYP2D6, CYP2C9 или CYP2C19) не окажут клинически значимого влияния на фармакокинетику кладрибина или его воздействие. Кладрибин не оказывает клинически значимого индуктивного воздействия на ферменты CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4.

После проникновения в клетку при участии DCK происходит фосфорилирование кладрибина с образованием кладрибин-5'-монофосфата (Cd-AMP) (и также при участии дезоксигуанозинкиназы в митохондриях). В дальнейшем Cd-AMP фосфорилируется до

дифосфата кладрибина (Cd-ADP) и трифосфата кладрибина (Cd-ATP).

Дефосфорилирование и дезактивация Cd-AMP катализируются цитоплазматической 5'-NTase. В исследовании внутриклеточной фармакокинетики Cd-AMP и Cd-ATP у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом уровни Cd-ATP составляли примерно половину от уровня Cd-AMP. Внутриклеточный период полувыведения Cd-ATP составляет 10 часов, Cd-AMP – 15 часов.

Элиминация

Основываясь на объединенных популяционных фармакокинетических данных различных исследований, медианные значения элиминации составили 22,2 л/ч для почечного клиренса и 23,4 л/ч для метаболического (внепочечного) клиренса. Почечный клиренс превышал скорость клубочковой фильтрации, что указывает на активное выделение кладрибина почками. Метаболический клиренс кладрибина (примерно 50 %) включает в себя незначительный процесс метаболических изменений в печени и экстенсивное обширное внутриклеточное распределение, улавливание активного Cd-ATP во внутриклеточное пространство (то есть в лимфоциты) и последующее выведение внутриклеточного Cd-ATP в соответствии с жизненным циклом этих клеток.

Период полувыведения кладрибина ($T_{1/2}$) – около 24 часов.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

После перорального введения кладрибина в диапазоне доз от 3 мг до 20 мг C_{max} и AUC увеличивались пропорционально дозе, следовательно, на абсорбцию препарата не влияют процессы с ограничением по скорости или накоплению для доз до 20 мг.

Не обнаружено значительного увеличения концентрации кладрибина в плазме крови после повторного введения. Нет данных, что фармакокинетика кладрибина после повторного введения может изменяться в зависимости от времени.

Особые группы пациентов

Не проводилось КИ для оценки фармакокинетики кладрибина у пациентов с РС пожилого возраста или педиатрического возраста, или у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

Лица пожилого возраста

На основе модели популяционной фармакокинетики статистически значимого влияния возраста (от 18 до 65 лет) или пола на фармакокинетику кладрибина не обнаружено.

Пациенты с почечной недостаточностью

Почечный клиренс кладрибина зависит от КК. Основываясь на популяционном фармакокинетическом анализе пациентов с нормальной функцией почек и с легкой почечной недостаточностью, ожидается, что общий клиренс у пациентов с легкой почечной недостаточностью (КК=60 мл/мин) будет умеренно снижаться, приводя к увеличению экспозиции на 25 %. У пациентов со средней степенью почечной недостаточности (КК=40 мл/мин) предполагаемое уменьшение клиренса кладрибина составляет 30 % и у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (КК=20 мл/мин) – 40 %.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Роль печени в процессе выведения кладрибина незначительна.

Фармакокинетические взаимодействия

Исследование взаимодействия лекарственных средств у пациентов с РС показало, что биодоступность перорально введенного кладрибина в дозе 10 мг не изменялась при совместном применении с пантопразолом.

Оральные контрацептивы

Одновременное применение кладрибина с оральным гормональным контрацептивом (содержащим 150 мкг левоноргестрела и 30 мкг этинилэстрадиола) показало отсутствие клинически значимого фармакокинетического взаимодействия с кладрибином. Поэтому не ожидается, что одновременное использование кладрибина снизит эффективность гормональных контрацептивных препаратов.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Доклиническая оценка фармакологической и токсикологической безопасности кладрибина на животных моделях, имеющая отношение к оценке безопасности кладрибина, не дала значимых результатов кроме тех, которые предусмотрены фармакологическим механизмом действия кладрибина. Основными органами-мишенями, идентифицированными в токсикологических исследованиях с повторными дозами парентеральным путем (внутривенным или подкожным) до 1 года у мышей и обезьян, являлись лимфоидная и гематопоезическая система. Другими органами-мишенями после более длительного введения (14 циклов) кладрибина обезьянам подкожным путем являлись почки (кариомегалия эпителия почечных канальцев), надпочечники (атрофия коры и снижение вакуолизации), желудочно-кишечный тракт (атрофия слизистой оболочки) и яички. Воздействие на почки также наблюдалось у мышей.

Мутагенность

Кладрибин включается в цепи ДНК и подавляет синтез и восстановление ДНК. Кладрибин не индуцировал генные мутации в клетках бактерий или млекопитающих, но он оказывал кластогенное действие, вызывая хромосомные повреждения в клетках млекопитающих *in vitro* в концентрации, которая в 17 раз превышала ожидаемую клиническую C_{max} . Кластогенность *in vivo* у мышей была обнаружена при 10 мг/кг, что было самой низкой испытанной дозой.

Канцерогенность

Канцерогенный потенциал кладрибина оценивали в долгосрочном 22-месячном исследовании с подкожным введением на мышах и в краткосрочном 26-недельном исследовании пероральным путем на трансгенных мышах.

- В долгосрочном исследовании канцерогенности на мышах самая высокая использованная доза составляла 10 мг/кг, которая была признана генотоксичной в исследовании микроядерных клеток мышей (что примерно в 16 раз превышает ожидаемое воздействие на человека по AUC у пациентов, принимавших максимальную суточную дозу кладрибина 20 мг). У мышей не наблюдалось увеличения частоты лимфопролиферативных заболеваний или других типов опухолей (кроме опухолей гардеровой железы, преимущественно аденом). Опухоли гардеровой железы не считаются клинически значимыми, поскольку у людей нет сопоставимых анатомических структур.
- В краткосрочном исследовании канцерогенности у мышей Tg rasH2 не было отмечено связанного с введением кладрибина роста заболеваемости лимфопролиферативными заболеваниями или другими типами опухолей при любой испытываемой дозе до 30 мг/кг в сутки (что примерно в 25 раз превышает ожидаемое воздействие на человека по AUC у пациентов, принимавших максимальную суточную дозу кладрибина 20 мг).

Кладрибин также оценивался в ходе годичного исследования на обезьянах при подкожном введении. В этом исследовании не наблюдалось увеличения частоты лимфопролиферативных заболеваний и опухолей.

Хотя кладрибин может обладать потенциалом генотоксичности, долгосрочные данные на

мышьях и обезьянах не предоставили никаких доказательств соответствующего повышенного риска канцерогенности у людей.

Репродуктивная токсичность

Хотя не отмечалось какого-либо воздействия на фертильность самок, репродуктивную функцию или общую производительность потомства, было показано, что кладрибин приводит к гибели эмбриона при введении беременным мышам, и это соединение было тератогенным у мышей (также после введения только самцам) и кроликов. Наблюдаемые эмбриолетальные и тератогенные эффекты согласуются с фармакологическими механизмами кладрибина. В исследовании фертильности мышей-самцов были замечены деформации плода с агенезией части придатка(-ов) дистальнее плечевой и/или бедренной костей. Частота случаев деформации плода мышей в этом исследовании была в том же диапазоне, что и спонтанная встречаемость амелии и фокомелии у этой линии мышей. Однако, учитывая генотоксичность кладрибина, нельзя исключить опосредованные организмом мужской особи эффекты, связанные с потенциальным генетическим изменением дифференцирующихся сперматозоидов.

Кладрибин не влиял на фертильность мышей-самцов, но наблюдаемые эффекты в отношении яичек заключались в снижении веса яичек и увеличении количества неподвижных сперматозоидов. У обезьяны также наблюдались дегенерация яичек и обратимое уменьшение количества сперматозоидов с быстро прогрессирующей подвижностью. Гистологически дегенерация яичек была обнаружена только у одного самца обезьяны в ходе однолетнего исследования токсичности при подкожном введении.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гидроксипропилбетадекс
Сорбитол (E420)
Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка) для защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 1 таблетке в контурной ячейковой упаковке из комбинированного материала на основе фольги алюминиевой (ПА/Ал/ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «БиоИнтегратор»
141401, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
ООО «ИИХР», Россия
141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1
Тел.: +7 (495) 995-49-41
Электронная почта: iihhr@iihr.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата КЛАДРИБИН доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).