

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КЛАДРИБИН**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Кладрибин**Международное непатентованное или группировочное наименование:** кладрибин.**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий.**Состав:**

Состав на 1 мл:

действующее вещество: кладрибин – 1,0 мг;*вспомогательные вещества:* калия дигидрофосфат – 6,8 мг, натрия хлорид – 5,18 мг, натрия гидроксид – до pH 7,3, вода для инъекций – до 1 мл.**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 полу выведения ($T_{1/2}$) – 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 аденозиидезаминазы, 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 компоненту препарата;
- умеренная или тяжелая почечная недостаточность (КК <50 мл/мин);
- умеренная или тяжелая печеночная недостаточность (> 4 по шкале Чайлд-Пью);
- период беременности и кормления грудью;
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения кладрибина у детей не установлены).

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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Противопоказано применение во время беременности и в период грудного вскармливания.

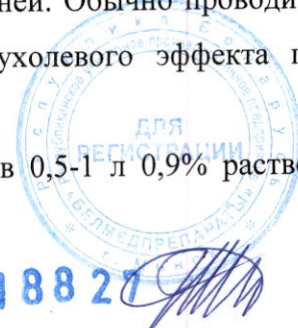
Способ применения и режим дозирования

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



118827

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.

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, вызванным Herpes simplex, Herpes zoster, Cytomegalovirus.

В случае возникновения нежелательных реакций при применении препарата необходимо сообщить об этом врачу.

Передозировка

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

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

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 гематологических показателей 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



118827

контроль общего состояния 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 функции 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.

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

По 5 мл или 10 мл во флаконы из стекла I, II, III гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми, и обкатанные колпачками алюминиевыми или комбинированными или алюмопластиковыми или алюминиевыми с пластиковой накладкой.

На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся. Флакон по 5 мл или 10 мл вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. 5 флаконов по 5 мл вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.



Для поставки в стационары: 40 флаконов по 10 мл или 60 флаконов по 5 мл с равным количеством инструкций по применению помещают в групповые коробки.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/претензии потребителей направлять по адресу:

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.

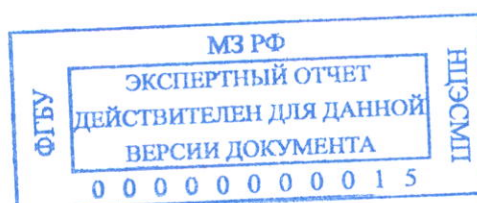
Адрес места производства:

Республика Беларусь, 220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30

Заместитель генерального директора
по качеству
РУП «Белмедпрепараты»



М.В. Бесполова



118827