

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
**ИНСТРУКЦИЯ**

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Веро-кладрибин**

**Регистрационный номер:**

**Торговое название:** Веро-кладрибин

**Международное непатентованное название (МНН):** кладрибин

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Состав (на 1 мл концентрата)**

*Активное вещество:*

Кладрибин - 1 мг

*Вспомогательные вещества:*

Натрия хлорид - 9 мг

Раствор калия дигидрофосфата и  
раствор натрия гидрофосфата до pH 6,3

Вода для инъекций до 1 мл

**Описание**

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство - антиметаболит.

**КОД АТХ:** L01BB04

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Кладрибин (2-хлор-2'-дезоксиаденозин) является аналогом 2'-дезоксиаденозина, входящего в состав молекулы ДНК. Лимфоидные клетки являются более чувствительными к кладрибину чем нелимфоидные, поскольку первые обладают более высоким уровнем дезоксицитидинкиназы и низким уровнем активности 5'-нуклеотидазы. Кладрибин проявляет цитотоксические эффекты в отношении делящихся и неделящихся клеток, ингибируя синтез и репарацию ДНК.

Цитотоксический эффект обусловлен действием активного метаболита - 5'-трифосфата 2-хлор-2'-дезоксиаденозина.

Действие препарата связано с ингибированием рибонуклеотидредуктазы, катализирующей реакции образования дезоксинуклеозидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК.

Прекращение синтеза ДНК происходит также в результате ингибирования ДНК-полимеразы. Кроме того, 5'-трифосфат 2-хлор-2'-дезоксиаденозина активизирует специфическую эндонуклеазу, что приводит к одноцепочечным разрывам в ДНК. Указанные явления являются причиной последующей гибели клетки.

### **Фармакокинетика**

При внутривенном введении период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) - от 5,7 до 19,7 час. Концентрация препарата в цереброспинальной жидкости составляет 25 % от его концентрации в плазме. Препарат преимущественно экскретируется с мочой (до 35 %), незначительное количество (менее 1 %) выводится с фекалиями.

Препарат подвергается внутриклеточному метаболизму. На начальном этапе фосфорилирование до 5'-монофосфата осуществляет дезоксицитидинкиназа. Поскольку уровень активности дезоксицитидинкиназы выше такового для 5'-нуклеотидазы, а также вследствие устойчивости кладрибина к действию аденозиндезаминазы, в клетке быстро накапливаются все три фосфорилированные формы 2-хлор-2'-дезоксиаденозина, в т.ч. 5'-трифосфат 2-хлор-2'-дезоксиаденозина.

### **Показания к применению**

Волосатоклеточный лейкоз.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к кладрибину или любому другому составному компоненту препарата.

Беременность и период кормления грудью.

Детский возраст (безопасность и эффективность применения кладрибина у детей не достаточно изучены).

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

### **Способ применения и дозы**

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

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

Рекомендованная доза составляет 0,09-0,1 мг/кг/день в течение 7 дней. Обычно проводится только один курс терапии. Данные об увеличении противоопухолевого эффекта при проведении дополнительных курсов отсутствуют.

Перед введением необходимое количество концентрата разводят в 0,5-1 л 0,9 % раствора натрия хлорида, при приготовлении инфузионного раствора для длительных (24 часовых) инфузий используют бактериостатический 0,9 % раствор натрия хлорида (содержащий в качестве консерванта бензиловый спирт).

Для приготовления инфузионного раствора не рекомендуется использовать 5 % раствор декстрозы в связи с усилением деградации кладрибина.

### **Побочное действие**

**Со стороны костно-мозгового кроветворения:** лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, анапластическая анемия, гемолитическая анемия. Очень редко – миелодиспластический синдром.

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

**Со стороны нервной системы:** головная боль, головокружение, бессонница, периферические сенсорные нейропатии.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:** отеки, тахикардия.

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

**Со стороны кожи и подкожной клетчатки:** сыпь, шелушение кожи, кожный зуд, крапивница.

**Со стороны костно-мышечной системы:** миалгия, артралгия.

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

**Прочие:** повышение температуры тела, слабость, астения, повышенная утомляемость, боль различной локализации, пурпура, петехии, носовые кровотечения, снижение иммунитета; предрасположенность к инфекциям, оппортунистическим инфекциям, вызванных Herpes simplex, Herpes zoster, Cytomegalovirus.

### **Передозировка**

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

Лечение симптоматическое. Антидот к кладрибину не известен.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

При назначении одновременно или непосредственно после других миелотоксичных препаратов возможно аддитивное угнетение функции костного мозга.

В случае назначения кладрибина в высоких (превышающих стандартные) дозах, в сочетании с циклофосфамидом и лучевой терапией, возрастает нейротоксичность (необратимые пара- и тетрапарезы) и нефротоксичность (острая почечная недостаточность).

Комбинирование с аллопуринолом и антибиотиками усиливает кожную сыпь.

При смешивании с 5 % раствором декстрозы - усиление деградации кладрибина.

### **Особые указания**

Лечение кладрибином должно осуществляться под контролем врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Наблюдающаяся при терапии кладрибином миелосупрессия дозозависима и обычно обратима. Эффекты миелосупрессии кладрибина главным образом появляются в течение месяца с момента лечения. Во время лечения и как минимум в течение 4-8 недель после необходим тщательный контроль за гематологическими показателями крови. Особую осторожность следует соблюдать пациентам с исходным угнетением функции костного мозга любого происхождения из-за риска появления пролонгированной гипоплазии.

Лечение кладрибином может привести в некоторых случаях к тяжелым формам иммуносупрессии с уменьшением уровня CD4 лейкоцитов.

При возникновении лихорадочного состояния на фоне нейтропении необходим тщательный контроль за общим состоянием пациентов в течение первого месяца лечения и, в случае необходимости, назначение антибактериальной терапии. В случае развития нейротоксичности лечение препаратом должно быть приостановлено до разрешения неврологической симптоматики.

Лечение пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью следует проводить под непосредственным контролем за функциями почек и печени. Лечение должно быть прекращено в случае нефро- или гепатотоксичности.

При отсутствии данных по фармакокинетике у пожилых людей, необходимо тщательное наблюдение таких пациентов.

### **Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий по 10 мг/10 мл (1 мг/мл), по 10 мл во флаконах.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

По 6, 7 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в пачке с перегородками или специальными гнездами из картона.

По 36 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке из картона (для стационаров).

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте, при температуре не выше 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

### **Производитель**

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел.: (49243) 7-17-53