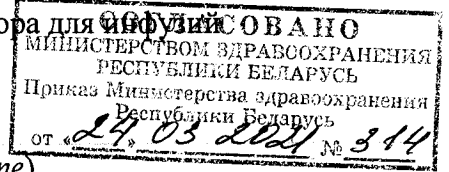


## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства  
ЛЕЙКЛАДИН, концентрат для приготовления раствора для инфузий



**Торговое название:** Лейкладин.

**Международное непатентованное название:** Кладрибин (*Cladribine*).

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

**Общая характеристика:** прозрачный бесцветный раствор, свободный от посторонних частиц.

**Состав лекарственного средства:**

1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит:

*активное вещество:* лейкладин (кладрибин) – 1 мг; *вспомогательные вещества:* калия дигидрофосфат, натрия хлорид, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Код АТХ: L01BB04.

**Фармакотерапевтическая группа:** Противоопухолевые средства. Антиметаболиты. Пуриновые аналоги.

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

Кладрибин (2-хлор-2'-дезоксиаденозин) является аналогом 2'-дезоксиаденозина, входящего в состав молекулы ДНК. Цитотоксический эффект кладрибина обусловлен действием его активного метаболита – 5'-трифосфата 2-хлор-2'-дезоксиаденозина, который ингибирует ДНК-полимеразу и рибинуклеотидредуктазу, катализирующую реакции образования дезоксинуклеозидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК, и активирует специфическую эндонуклеазу, что приводит к одноцепочечным разрывам ДНК и, в конечном итоге, влечет за собой гибель клетки.

В отличие от других химиотерапевтических препаратов, влияющих на метаболизм пуринов, кладрибин проявляет цитотоксические эффекты как в отношении активно делящихся, так и неделящихся лимфоцитов и моноцитов, ингибируя синтез и репарацию ДНК. Лимфоидные клетки являются более чувствительными к действию кладрибина, чем нелимфоидные, поскольку первые характеризуются более высоким уровнем дезоксицитидинкиназы и низким уровнем активности дезоксинуклеотидазы, что связано с внутриклеточным накоплением токсичных пуриновых дезоксинуклеотидов.

#### Фармакокинетика

После 7 дней введения кладрибина в виде внутривенной инфузии стационарная концентрация вещества ( $C_{ss}$ ) в сыворотке крови составляет 5,7 нг/мл, общий клиренс ( $Cl$ ) – 663,5 мл/ч/кг, аккумуляции препарата не выявлено. Фармакокинетическая кривая кладрибина носит нисходящий мультиэкспоненциальный характер ( $T_{1/2}$  – 3-22 ч). Объем распределения кладрибина составляет приблизительно 9 л/кг. Около 20% кладрибина связывается с белками плазмы крови. Кладрибин способен проникать в цереброспинальную жидкость, при этом его концентрация в цереброспинальной жидкости может достигать 25% от его концентрации в плазме крови.

Кладрибин подвергается внутриклеточному метаболизму. На начальном этапе он фосфорилируется дезоксицитидинкиназой до 5'-монофосфата, который затем фосфорилируется нуклеозидмонофосфаткиназой в дифосфат и нуклеозиддифосфаткиназой – в активный метаболит 5'-трифосфат 2-хлор-2'-дезоксиаденозина.  $T_{1/2}$  кладрибина в лейкозных клетках составляет в среднем 23 ч.

Препарат преимущественно экскретируется с мочой (при введении препарата в диапазоне доз 3,5-8,1 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 5 сут около 18% введенной дозы кладрибина выводится с мочой).

#### Отдельные группы пациентов

Данных по применению препарата у пациентов с нарушениями функции печени и почек нет. Клиническая эффективность и безопасность применения кладрибина в этой группе пациентов не изучена. Препарат противопоказан больным с тяжелыми заболеваниями печени и почек.

Опыт применения кладрибина в детской популяции отсутствует.

К назначению препарата у пациентов пожилого возраста необходимо подходить индивидуально. У таких больных нужно контролировать показатели крови и функции печени и почек, при этом в каждом отдельном случае необходимо проводить оценку соотношения польза/риск.

#### **Показания к применению**

- волосатоклеточный лейкоз;
- В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-клеточный ХЛЛ) (при прогрессировании заболевания или развитии резистентности к препаратам первой линии полихимиотерапии, включающей алкилирующий препарат).

#### **Способ применения и дозировка**

##### Дозирование.

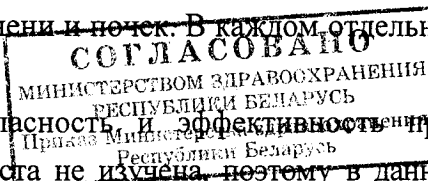
*Волосатоклеточный лейкоз.* Рекомендуется проведение 1 цикла терапии препаратом Лейклагин, при этом препарат вводится внутривенно в виде непрерывной 24-часовой инфузии в течение 7 дней подряд в дозе 0,09 мг/кг/сут (3,6 мг/м<sup>2</sup>/сут). Не рекомендуется отклоняться от этого режима дозирования. В случае развития нейротоксичности или нефротоксичности необходимо рассмотреть вопрос о приостановке или отмене введения препарата.

*В-клеточный ХЛЛ.* Рекомендуемая доза кладрибина составляет 0,12 мг/кг/сут (4,8 мг/м<sup>2</sup>/сут), которая вводится внутривенно в виде непрерывной 2-часовой инфузии в течение 5 последовательных дней 28-дневного цикла. Ответ на проводимую терапию должен определяться каждые два цикла лечения. Ответившим на терапию пациентам рекомендуется продолжить лечение препаратом Лейклагин в течение 2 циклов терапии после максимального отклика, при этом общее число циклов не должно превышать 6. В случае отсутствия ответа после 2 циклов терапии применение препарата Лейклагин следует прекратить. Ответ пациента на лечение определяется как снижение количества лимфоцитов на  $\geq 50\%$  в сравнении с исходным уровнем, т. е. если после первых 2 циклов терапии препаратом Лейклагин уровень лимфоцитов снизился на  $\geq 50\%$ , следует провести еще 2 цикла (3-й и 4-й), затем повторно выполнить оценку ответа на терапию и принять решение о проведении еще 2 циклов лечения (5-й и 6-й) до максимальных 6 циклов.

#### **Особенности использования у отдельных групп пациентов**

Пациенты пожилого возраста. Терапию препаратом Лейклагин у пожилых пациентов следует проводить с особой осторожностью. Необходимо осуществлять тщательный мониторинг показателей периферической крови, а также функции печени и почек. В каждом отдельном случае требуется проведение оценки соотношения польза/риск.

Пациенты детского и подросткового возраста. Безопасность и эффективность применения кладрибина у пациентов детского и подросткового возраста не изучена, поэтому в данной группе пациентов применение препарата Лейклагин противопоказано.



В связи с известной токсичностью препаратов этого класса, целесообразно с осторожностью применять Лейкладин у пациентов с известной или предполагаемой почечной недостаточностью или тяжелыми нарушениями функции костного мозга любой этиологии. При лечении препаратом Лейкладин следует тщательно контролировать гематологические показатели, а также функцию печени и почек.

#### Приготовление и введение раствора

Концентрат для приготовления раствора для инфузий должен быть разбавлен соответствующим растворителем. Поскольку лекарственный препарат не содержит antimicrobных 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!

Необходимо соблюдать осторожность для обеспечения стерильности приготовленного раствора. После разбавления содержимого флакона следует незамедлительно начать введение препарата, его хранение допускается при температуре от 2°C до 8°C не более 8 ч. Флаконы препарата Лейкладин предназначены только для однократного использования, неиспользованный раствор подлежит уничтожению.

#### Подготовка суточной дозы

*Волосатоклеточный лейкоз:* добавить раствор в дозе, рассчитанной для 24-часового периода введения (0,09 мг/кг, 0,09 мл/кг или 3,6 мг/м<sup>2</sup>), в инфузионный пакет, содержащий 100-500 мл 0,9% раствора хлорида натрия для инъекций. Готовый раствор вводится путем непрерывной внутривенной 24-часовой инфузии на протяжении 7 дней подряд.

*В-клеточный ХЛЛ:* добавить раствор в дозе, рассчитанной для 2-часового периода введения (0,12 мг/кг, или 4,8 мг/м<sup>2</sup>), в инфузионный пакет, содержащий 100-500 мл 0,9% раствора хлорида натрия для инъекций. Готовый раствор вводится путем непрерывной внутривенной 2-часовой инфузии на протяжении 5 дней подряд.

Не рекомендуется в качестве растворителя использовать 5% раствор декстрозы, так как при этом повышается интенсивность деградации кладрибина. Готовые растворы для инфузий являются химически и физически стабильными в течение 24 ч при комнатной температуре и нормальном дневном комнатном свете.

Показание	Доза кладрибина	Рекомендованный растворитель	Количество растворителя
<i>Волосатоклеточный лейкоз</i> (24-часовая инфузия)	0,09 мг/кг/сут (3,6 мг/м <sup>2</sup> )	0,9% раствор хлорида натрия для инъекций	100-500 мл
<i>В-клеточный ХЛЛ</i> (2-часовая инфузия)	0,12 мг/кг/сут (4,8 мг/м <sup>2</sup> )	0,9% раствор хлорида натрия для инъекций	100-500 мл

**НАТРИЙ ДИАЦИТЕЛИО**  
 МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Права Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

## Побочное действие

Безопасность применения кладрибина оценена на основании данных клинических исследований. Наиболее часто ( $\geq 10\%$  случаев) регистрировали лихорадку, повышенную утомляемость, тошноту, сыпь, головную боль и реакции в месте введения.

Перечень нежелательных явлений, возникших в ходе клинических испытаний и постмаркетинговый период, приведен ниже согласно частоте встречаемости: очень часто: ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ) и редко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ).

*Инфекции и инвазии:* очень часто – инфекции (в том числе пневмония, сепсис); часто – септический шок, бактериемия, воспаление подкожной клетчатки, локальные инфекции, пневмония; нечасто – оппортунистические инфекции, герпетические инфекции (*Herpes retinitis*, *Herpes zoster*).

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):* часто – вторичные злокачественные новообразования, первичные гематологические злокачественные опухоли.

*Со стороны кровеносной и лимфатической систем:* часто – гемолитическая анемия (в т.ч. аутоиммунная гемолитическая анемия), анемия, тромбоцитопения (с кровотечением и петехиями), фебрильная нейтропения; нечасто – миелосупрессия, панцитопения, апластическая анемия, гиперэозинофилия, миелодиспластический синдром.

*Со стороны иммунной системы:* часто – гиперчувствительность, иммуносупрессия.

*Метаболические нарушения:* нечасто – синдром лизиса опухоли.

*Психические расстройства:* часто – спутанность сознания (в т.ч. дезориентация), беспокойство, бессонница.

*Со стороны нервной системы:* очень часто – головная боль; часто – головокружение; нечасто – снижение настроения, неврологическая токсичность (в т.ч. периферическая сенсорная нейропатия, моторная нейропатия (паралич), полинейропатия и парапарез).

*Со стороны органа зрения:* часто – конъюнктивит.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто – тахикардия, ишемия миокарда, флебит; редко – сердечная недостаточность, аритмия.

*Со стороны дыхательной системы:* часто – интерстициальная инфильтрация легких (в т.ч. инфильтрация легких, интерстициальная болезнь легких, пневмония и фиброз легких), кашель, одышка (в т.ч. при физической нагрузке, свистящее дыхание), хрипы.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – тошнота; часто – абдоминальные боли, запор, диарея, метеоризм, рвота.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* нечасто – повышение уровня билирубина, повышение активности трансаминаз.

*Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* очень часто – сыпь (в т.ч. эритема, макулезная, макуло-папулезная, папулезная, зудящая, пустулезная и эритематозная сыпь); часто – крапивница, экхимоз, гипергидроз, петехии, зуд; нечасто – синдром Стивена-Джонса.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* часто – артралгия, миалгия, боль (боль в спине, боль в области груди, боль в костях, боль в мышцах, боль в конечностях).

*Со стороны мочевыделительной системы:* часто – почечная недостаточность (в т.ч. острая почечная недостаточность).

СОГЛАСОВАНО  
Министерства здравоохранения  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

*Общие расстройства и реакции в месте введения:* очень часто – реакции в месте введения (эритема, отек и боль), повышенная утомляемость, лихорадка; часто – астения, озноб, снижение аппетита, недомогание, мышечная слабость, периферический отек, раздражение.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к кладрибину и другим компонентам препарата;
- выраженные почечная и печеночная недостаточность;
- значительное угнетение функции костного мозга;
- острые инфекционные заболевания;
- беременность и период кормления грудью;
- детский возраст (отсутствие данных по эффективности и безопасности).

### **Передозировка**

*Симптомы:* серьезные проявления нейротоксичности (в т.ч. отсроченной), включая необратимый парализ/тетрапарез, синдромы Гийена-Барре и Броун-Секара; острая почечная недостаточность (ацидоз, анурия, увеличение сывороточного креатинина и др.); выраженная миелосупрессия, сопровождающаяся лейкопенией, нейтропенией, анемией и тромбоцитопенией; нарушения со стороны органов пищеварения (тошнота, рвота). Необратимые проявления острой нейротоксичности и нефротоксичности отмечены у пациентов, получавших кладрибин в дозах, в  $\geq 4$  раза превышающих терапевтические дозы.

*Лечение.* При передозировке лечение препаратом Лейккладин следует приостановить. Необходимо тщательно контролировать состояние пациента, а также изменения гематологических показателей и при необходимости принимать соответствующие терапевтические меры (гемотрансфузии, противoinфекционная терапия и др.).

Специфический антидот при передозировке кладрибина неизвестен. Отсутствуют данные о целесообразности использования гемодиализа или гемофильтрации для выведения кладрибина.

### **Особые указания**

Кладрибин является мощным противоопухолевым средством с потенциально значимыми нежелательными эффектами. Препарат следует применять под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии.

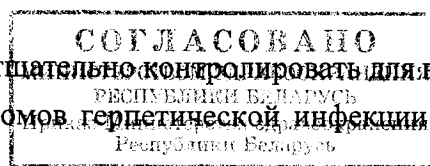
Принимая во внимание накопленные данные о том, что пациенты с ХЛЛ с прогрессированием заболевания на фоне лечения флударабином, как правило, не отвечают на терапию кладрибином, у таких пациентов не рекомендуется применение препарата Лейккладин.

При применении кладрибина были зарегистрированы серьезные инфекционные осложнения (респираторные инфекции, пневмония, вирусные инфекции кожи), в том числе со смертельным исходом (например, сепсис), поэтому за пациентами необходимо наблюдать для своевременного выявления инфекций. Пациенты с активной инфекцией должны получить лечение до начала терапии препаратом Лейккладин.

При положительной реакции Кумбса пациентов следует тщательно контролировать для выявления признаков возможного гемолиза. При появлении симптомов герпетической инфекции пациенту следует назначить ацикловир.

При терапии пациентов пожилого возраста необходим индивидуальный подход, следует тщательно контролировать показатели крови, функцию печени и почек.

Пациенты, имеющие большой объем опухолевой массы или относящиеся к группе риска развития



гиперурикемии в результате распада опухоли, должны получать соответствующее профилактическое лечение. Для предупреждения последствий синдрома лизиса опухоли у пациентов с исходным лейкоцитозом должны быть назначены аллопуринол и адекватная гидратационная терапия.

#### Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Сообщалось о развитии ПМЛ (в т. ч. со смертельным исходом) в период от 6 месяцев до нескольких лет после лечения кладрибином. В ряде случаев ПМЛ была связана с длительной лимфопенией. Пациентов следует регулярно контролировать для своевременного установления появления или увеличения выраженности неврологических, когнитивных или поведенческих симптомов либо признаков, которые могут свидетельствовать о ПМЛ. Для этих целей необходимо проведение консультации невролога, магнитно-резонансной томографии головного мозга, анализа цереброспинальной жидкости методом полимеразной цепной реакции на ДНК вируса Джона Каннингема (вирус JC) или биопсии мозга с тестированием на вирус JC. Отрицательный результат анализа на вирус JC не исключает ПМЛ. При невозможности установить альтернативный диагноз оправдано дополнительное наблюдение и соответствующие диагностические исследования. При подозрении на ПМЛ следует прекратить применение препарата Лейклагин.

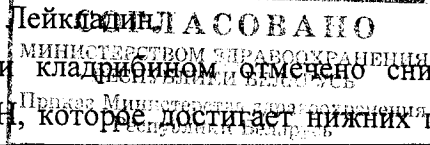
#### Миелосупрессия

Миелосупрессия при применении препарата Лейклагин является ожидаемой, как правило, обратима, и носит дозозависимый характер. Проявления тяжелой миелосупрессии, включая нейтропению, анемию и тромбоцитопению, при терапии кладрибином отмечают часто, особенно при использовании высоких доз. В клинических испытаниях у большинства пациентов до начала лечения имели место гематологические нарушения как проявления волосатоклеточного лейкоза или ХЛЛ. На фоне применения кладрибина происходило усугубление гематологической токсичности прежде, чем начиналось восстановление показателей периферической крови. Лейклагин должен применяться с осторожностью у пациентов с тяжелой миелосупрессией любой этиологии, поскольку на фоне терапии ожидается дальнейшее подавление функции костного мозга.

Вследствие продолжительной иммуносупрессии, связанной с применением аналогов нуклеозидов, (в т. ч. кладрибина), существует потенциальный риск развития вторичных злокачественных новообразований. Наличие первичных злокачественных гематологических заболеваний является еще одним фактором риска вторичных злокачественных новообразований.

*Волосатоклеточный лейкоз.* В течение первых 2 недель после начала терапии кладрибином снижается количество тромбоцитов, абсолютное число нейтрофилов (АЧН) и концентрация гемоглобина, а впоследствии происходит восстановление указанных показателей до нормальных значений к 15-му дню, 5-й неделе и 8-й неделе, соответственно. Гематологическая токсичность кладрибина наиболее выражена в течение первого месяца лечения. В этот период трансфузии эритроцитарной массы и тромбоконцентрата получали 43% и 13% пациентов, соответственно. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг гематологических показателей, в особенности в течение первых 4-8 недель после начала лечения препаратом Лейклагин.

*В-клеточный ХЛЛ.* В течение первых 2 циклов терапии кладрибином отмечено снижение концентрации гемоглобина, количества тромбоцитов и АЧН, которое достигает нижних границ (надир), как правило, во время 2-го цикла лечения. При проведении последующих циклов терапии



не наблюдается кумулятивная токсичность. При применении препарата Лейклагдин рекомендуется проводить тщательный мониторинг гематологических показателей.

#### Нейротоксичность

Сообщалось о серьезных проявлениях нейротоксичности, включая необратимые парализ и тетрапарез, при использовании кладрибина в высоких дозах (в 4-9 раз превышающих дозу, рекомендованную для лечения волосатоклеточного лейкоза). Нейротоксичность зависит от дозы, при использовании рекомендованных доз кладрибина случаи тяжелой нейротоксичности отмечали редко. При возникновении проявлений нейротоксичности следует рассмотреть вопрос о приостановке или прекращении терапии препаратом Лейклагдин.

#### Лихорадка / инфекции

*Волосатоклеточный лейкоз.* Лихорадка (температура тела  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ), связанная с использованием кладрибина, наблюдалась приблизительно у 72% пациентов. Большинство фебрильных эпизодов происходило в течение первого месяца лечения. Несмотря на то, что 70% пациентов получали эмпирическую терапию антибиотиками (парентерально), менее трети фебрильных эпизодов были связаны с документированной инфекцией.

*ХЛЛ.* В течение первого курса терапии кладрибином лихорадку регистрировали у 22-24% пациентов с ХЛЛ, а во время последующих циклов – менее чем у 3% пациентов. У 32,5% пациентов в течение первого курса терапии развилось по крайней мере 1 инфекционное осложнение. В ходе первого цикла терапии у  $\geq 5\%$  испытуемых регистрировали следующие инфекции: респираторные инфекции/воспалительные процессы (8,9%), пневмонию (7,3%), бактериальные инфекции (5,7%) и вирусные инфекции кожи (5,7%). За весь период клинического испытания, длившегося 6 лет (включая периоды лечения и наблюдения), около 70% пациентов имели по крайней мере 1 инфекционное осложнение.

Поскольку большая часть случаев лихорадки происходила у пациентов с нейтропенией, в течение первого месяца лечения препаратом Лейклагдин следует осуществлять тщательный мониторинг состояния здоровья пациентов и при необходимости назначать эмпирическую терапию антибиотиками. Принимая во внимание способность кладрибина вызывать миелосупрессию, необходимо оценивать соотношение польза/риск при применении препарата Лейклагдин у пациентов с манифестирующими инфекциями. Лихорадка может сопровождаться повышенной потерей жидкости, поэтому при лихорадке необходимо проведение гидратационной терапии.

#### Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о редких случаях синдрома лизиса опухоли у пациентов с большой опухолевой массой, получающих терапию кладрибином.

#### Влияние на функцию почек и печени

У некоторых пациентов, получающих лечение кладрибином в высоких дозах, зарегистрирована острая почечная недостаточность, а данных о дозировании кладрибина у пациентов с нарушением функции почек и/или печени недостаточно. Пациентам с известной или подозреваемой почечной или печеночной недостаточностью препарат Лейклагдин необходимо назначать с осторожностью. Как и при лечении другими сильнодействующими химиотерапевтическими препаратами, следует контролировать функцию почек и печени по клиническим показаниям, особенно у пациентов с исходным нарушением функции этих органов. В случае развития нефротоксичности, необходимо рассмотреть вопрос о приостановке или отмене терапии.

СОГЛАСОВАНО  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

### Лабораторные тесты

Во время терапии препаратом Лейкладин и после ее завершения необходимо проводить регулярный мониторинг гематологического профиля пациентов для определения степени угнетения гемопоэза. В клинических исследованиях после обратимой панцитопении среднего количества  $100 \times 10^9/\text{л}$  тромбоциты достигли к 15-му дню, среднего абсолютного числа  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  нейтрофилы достигли к 5-й неделе, содержание гемоглобина достигло 12 г/л к 8-й неделе после начала терапии.

Пациентам с волосатоклеточным лейкозом для подтверждения ответа на терапию препаратом Лейкладин необходимо выполнить пункцию костного мозга и биопсию. При возникновении фебрильных эпизодов следует провести необходимые исследования в соответствующей лаборатории с применением радиологических методов.

### Канцерогенность/мутагенность

Исследования канцерогенного потенциала кладрибина на животных не проводились. Тем не менее, принимая во внимание доказанную генотоксичность кладрибина, его возможную канцерогенность нельзя исключить. В клетках млекопитающих в культуре кладрибин вызывает дисбаланс внутриклеточных пулов дезоксирибонуклеотида трифосфата, что ведет к торможению синтеза и репарации ДНК, приводящему в свою очередь к разрывам ДНК и в конечном итоге – к гибели клетки. Ингибирование включения тимидина в лимфобластные клетки человека составляет 90% при концентрации 0,3 мМ. Кладрибин также включался в ДНК этих клеток и индуцировал хромосомные эффекты в микроядрах костного мозга мышей в испытании *in vivo* и в клеточной линии CHO-WBL в исследовании *in vitro*. Кладрибин не проявляет мутагенных свойств по отношению к бактериям и не способен индуцировать репаративный синтез ДНК в первичной культуре гепатоцитов крыс.

### Фертильность

В доклинических испытаниях показана способность кладрибина в условиях внутривенного введения подавлять быстро делящиеся клетки обезьян *Cynomolgus*, в т. ч. тестикулярные клетки. Во время лечения препаратом Лейкладин и в течение не менее 6 месяцев после его прекращения мужчинам следует избегать зачатия детей и использовать эффективные методы контрацепции.

### Экстравазация

При случайном экстравазальном введении препарата повреждение мягких тканей маловероятно. Если возникает кровоизлияние, следует немедленно прекратить инфузию и оставшуюся порцию препарата ввести в другую вену. При необходимости могут быть проведены локальные мероприятия, направленные на уменьшение отека в месте введения катетера.

### Применение у детей и подростков

Безопасность и эффективность применения кладрибина у детей и подростков не установлена. В ходе исследования I фазы с участием пациентов с лейкозом кладрибин вводился в дозе 3-10,7 мг/м<sup>2</sup>/сут путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении 5 дней, что эквивалентно 0,5-2 дозам, рекомендованным для лечения волосатоклеточного лейкоза. Дозолимитирующей токсичностью являлась тяжелая миелосупрессия, сопровождающаяся глубокими нейтропенией и тромбоцитопенией. У 3 из 7 пациентов, получавших кладрибин в более высоких дозах, развились необратимая миелосупрессия и системные бактериальные/грибковые инфекции со смертельным исходом. Неожиданных проявлений токсичности отмечено не было.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



## Меры предосторожности

Лейклагдин – цитотоксическое лекарственное средство, требующее осторожного обращения. Все манипуляции с препаратом рекомендуется проводить с использованием одноразовых перчаток и спецодежды. При контакте раствора с кожей или слизистыми оболочками следует незамедлительно промыть эти участки большим количеством воды. Неиспользованный продукт или отходы следует утилизировать в соответствии с требованиями местных предписаний по обращению с цитотоксическими веществами.

## Беременность, грудное вскармливание

Лейклагдин противопоказан при беременности и в период лактации. Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Лейклагдин и в течение не менее 6 месяцев после его прекращения. При использовании препарата Лейклагдин во время беременности, а также в случае, когда беременность наступила во время терапии, пациентка должна быть информирована о потенциальном риске для плода.

Недостаточно данных о применении кладрибина у человека в период беременности. Вместе с тем, данные доклинических исследований свидетельствуют о тератогенном потенциале кладрибина при введении в дозах, эквивалентных рекомендованным у человека. Кроме того, у экспериментальных животных отмечали увеличение частоты резорбции плода, фетальных пороков развития и снижение размера помета, имели место случаи внутриутробной смерти плодов.

Данные о способности кладрибина проникать в грудное молоко у женщин отсутствуют. Вместе с тем, ввиду возможного развития серьезных нежелательных реакций у находящихся на грудном вскармливании новорожденных, во время лечения кладрибином и в течение не менее 6 месяцев после его прекращения грудное вскармливание противопоказано.

## Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Во время лечения препаратом Лейклагдин следует воздержаться от управления транспортными средствами и выполнения иных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных функций.

## Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Лейклагдин должен назначаться с осторожностью пациентам, получающим или получавшим ранее миелотоксичные препараты (возможно аддитивное угнетение функции костного мозга). После применения препарата Лейклагдин также следует проявлять осторожность при назначении другой иммуно- или миелосупрессивной терапии.

В связи с повышенным риском развития инфекции в условиях иммуносупрессии, связанной с химиотерапией, не рекомендуется применение живых аттенуированных вакцин.

При назначении препарата в высоких дозах в сочетании с циклофосфамидом и лучевой терапией возрастает риск развития нейротоксичности (необратимые парапарезы/тетрапарезы) и нефротоксичности (острая почечная недостаточность).

Перекрестная резистентность с другими противоопухолевыми препаратами (доксорубицин, винкристин, цитарабин) *in vitro* и *in vivo* не наблюдалась. Вместе с тем, в исследованиях *in vitro* обнаружена резистентность между кладрибином и азотистым производным шрифта (Клорметином), а также описан случай *in vivo* перекрестной реакции с цитарабином без потери активности.

Принимая во внимание схожие пути внутриклеточного метаболизма у кладрибина и некоторых аналогов нуклеозидов (флударабин, пентостатин), а также возможное развитие перекрестной

резистентности, не рекомендуется их совместное применение.

Кортикостероиды повышают риск возникновения тяжелых инфекций при использовании в сочетании с кладрибином, поэтому их нельзя использовать одновременно. Поскольку существует вероятность лекарственного взаимодействия кладрибина с препаратами, влияющими на процессы внутриклеточного фосфорилирования (противовирусные препараты, ингибиторы поглощения аденозина (диданозин, тенофовир, адефовир), не рекомендуется их совместное применение.

#### **Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл по 5,0 мл и 10,0 мл во флаконах бесцветного стекла, укупоренных пробкой резиновой медицинской и обкатанных колпачком алюминиевым.

По 5 флаконов в блистер из пленки ПЭТФ. По одному или два блистера в коробке с инструкцией по применению.

#### **Срок годности**

2 года.

Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия хранения**

Хранить в защищенном от света, влаги и недоступном для детей месте при температуре от 2°C до 8°C.

#### **Условия отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

220141, г. Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, д. 5, к. 2

#### **Организация, принимающая претензии**

Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

220141, г. Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, д. 5, корп. 2

Тел/факс: +375 (17) 393 96 17

e-mail: [reclamation@iboch.by](mailto:reclamation@iboch.by)

Зам. директора Института,  
чл.-корр., д.х.н.



Е.Н.Калиниченко

