Руководство для врачей, назначающих препарат КЛАДРИБИН

Содержание

Общие сведения о препарате КЛАДРИБИН....2
Схема лечения препаратом КЛАДРИБИН....2
Мониторинг во время лечения препаратом КЛАДРИБИН....4
Контроль уровня лимфоцитов....4
Контроль функции печени....5
Тяжелые инфекции, включая туберкулез....5
Герпес зостер....6
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)....6
Злокачественные новообразования....6
Предупреждение беременности....7
Контрацепция у женщин....7
Контрацепция у мужчин....7
Смена терапии: переход с других препаратов на кладрибин и с кладрибина на другие препараты....8
Мониторинг безопасности препарата КЛАДРИБИН....8

Общие сведения о препарате КЛАДРИБИН

Наименование лекарственного препарата: КЛАДРИБИН, 10 мг, таблетки

Препарат КЛАДРИБИН показан для лечения взрослых пациентов старше 18 лет с активным рецидивирующим рассеянным склерозом (РС), (ремиттирующим и вторично-прогрессирующим с обострениями).

В этом руководстве содержится информация о самых важных рисках, связанных с приемом препарата КЛАДРИБИН, и мерах, которые необходимо предпринять для минимизации этих рисков.

Руководство для пациентов является частью мер минимизации рисков, поскольку его использование при обсуждении с пациентом может способствовать раннему выявлению признаков и симптомов потенциальных нежелательных реакций и их своевременному лечению.

Руководство для врачей, назначающих препарат, следует читать вместе с информацией, содержащейся в утвержденной Общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) КЛАДРИБИН. Перед тем, как начать лечение, следует тщательно ознакомиться с информацией, содержащейся в ОХЛП, относительно мониторинга гематологических показателей, функции печени, скрининга на наличие латентных инфекций, предупреждения беременности.

Схема лечения препаратом КЛАДРИБИН

Терапия препаратом КЛАДРИБИН состоит из двух курсов лечения, которые проводятся в начале двух последовательных лет. Каждый курс лечения состоит из 2 недель лечения, один в начале первого месяца и один в начале второго месяца соответствующего года. Доза для приема зависит от массы тела конкретного пациента (см. Рисунок 1).

Рисунок 1. Схема лечения препаратом КЛАДРИБИН

	Месяц 1	**Месяц 2**	**Месяцы 3 - 12**
Год 1	 от 4 до 5 дней лечения	 от 4 до 5 дней лечения	Дальнейшее лечение препаратом КЛАДРИБИН на протяжении года 1 не требуется
Год 2	 от 4 до 5 дней лечения	 от 4 до 5 дней лечения	Дальнейшее лечение препаратом КЛАДРИБИН на протяжении года 2 не требуется
Год 3	Дальнейшее лечение препаратом КЛАДРИБИН на протяжении года 3 не требуется		
Год 4	Дальнейшее лечение препаратом КЛАДРИБИН на протяжении года 4		

не требуется

После завершения двух курсов лечения на протяжении двух последовательных лет, дальнейшее лечение кладрибином на протяжении 3-го и 4-го года не требуется.

Количество таблеток КЛАДРИБИН рассчитывается в соответствии с массой тела пациента. В таблице ниже указано количество таблеток КЛАДРИБИН, которые следует принимать в течение каждой недели на протяжении двухнедельных периодов лечения каждого из двух лет лечения.

Для того, чтобы избежать ошибок при применении лекарственного препарата, рекомендуется назначать пациенту точное количество таблеток, которое он/она должны принять на протяжении только одной недели лечения. Пожалуйста, обратите внимание, что для этого может потребоваться назначение препарата в упаковках разного размера, в зависимости от массы тела пациента, поскольку не все размеры упаковки могут присутствовать на рынке. Кроме того, обратите внимание, что пациентам с массой тела от 80 кг до < 110 кг необходимо разное количество таблеток для первой и последующей недель лечения (см. Таблицу 1).

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

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

Количество таблеток, которые следует принимать каждый день для получения общей дозы в зависимости от массы тела, указано в таблице ниже (см. Таблицу 2).

Если суточная доза состоит из двух таблеток, обе таблетки принимают одновременно как одну дозу. Суточную дозу следует принимать с интервалом 24 часа приблизительно в одно и то же время.

Таблица 2. Распределение таблеток по дням недели 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

Мониторинг во время лечения препаратом КЛАДРИБИН

Контроль уровня лимфоцитов

Механизм действия препарата КЛАДРИБИН тесно связан с уменьшением количества 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 клинических исследований, 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.

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 $0,5\times10^9$/л, то контроль должен проводиться до восстановления числа лимфоцитов.

До начала первого курса лечения количество лимфоцитов у пациента должно быть в пределах нормы. Перед началом 2-го года лечения этот параметр должен быть не менее $0,8\times10^9$/л. При необходимости 2-й годовой курс лечения препаратом КЛАДРИБИН можно отложить на срок до 6 месяцев, чтобы обеспечить восстановление количества лимфоцитов.

Если количество лимфоцитов на протяжении 6 месяцев не восстанавливается, 2-й годовой курс лечения проводить не следует, а терапию препаратом КЛАДРИБИН необходимо отменить.

Если количество лимфоцитов падает ниже $0,2\times10^9$/л, следует рассмотреть целесообразность проведения у пациента противогерпесной профилактики, пока значение не увеличится до более $0,2\times10^9$/л.

Контроль функции печени

У пациентов, получавших препарат КЛАДРИБИН, сообщалось о развитии поражения печени, в том числе о серьезных случаях, особенно у пациентов с отклонениями печеночных проб от нормы в анамнезе.

Перед началом приема препарата КЛАДРИБИН следует собрать исчерпывающий анамнез пациента относительно предыдущих эпизодов поражения печени при приеме других препаратов или сопутствующих нарушений функции печени.

Перед началом лечения в 1-й и 2-й год следует выполнить следующие анализы:
• Аминотрансферазы сыворотки;
• Общий билирубин;
• Щелочная фосфатаза.

В случае возникновения у пациентов клинических признаков, включая повышение показателей печеночных ферментов неясной этиологии, или симптомов, указывающих на нарушение функции печени (например, необъяснимая тошнота, рвота, боль в животе, утомляемость, анорексия, желтушность и/или темный цвет мочи), следует незамедлительно измерить уровень трансаминаз сыворотки и общий билирубин. При необходимости лечение препаратом КЛАДРИБИН следует приостановить или прекратить.

Тяжелые инфекции, включая туберкулез

Как и другие лекарственные средства, влияющие на иммунную систему, кладрибин может ослаблять иммунную защиту организма и увеличивать вероятность развития инфекций. При лечении кладрибином наблюдались серьезные, тяжелые и оппортунистические инфекции, включая случаи с летальным исходом. Риск развития инфекций следует обсудить с пациентом.

До начала лечения препаратом КЛАДРИБИН следует исключить инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

До начала лечения препаратом КЛАДРИБИН в году 1 и 2 следует провести скрининг на наличие латентных инфекций, в частности туберкулеза, гепатитов В и С.

Пациентов с активными хроническими инфекциями, такими как туберкулез и гепатит, нельзя лечить препаратом КЛАДРИБИН. Начало применения препарата КЛАДРИБИН следует отложить до тех пор, пока инфекция не будет надлежащим образом вылечена и не будет полностью контролироваться.

У пациентов с низким количеством лимфоцитов (менее $0,5\times10^9$/л) следует проводить активный мониторинг на наличие инфекций. Пациентов, принимающих препарат КЛАДРИБИН, необходимо тщательно обследовать с целью выявления признаков и симптомов, позволяющих предположить наличие каких-либо инфекций, в частности оппортунистических инфекций, включая реактивацию туберкулеза.

В случае появления признаков и симптомов, свидетельствующих о наличии инфекции, следует начать ее лечение, включая соответствующую противовирусную терапию в соответствии с клиническими показаниями. Следует рассмотреть целесообразность прерывания или задержки продолжения терапии препаратом КЛАДРИБИН до полного излечения инфекции.

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. В таком случае, 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 $0{,}2\times10^9$/л, следует назначить профилактическое антигерпетическое лечение на период пока сохраняется лимфопения 4 степени. Пациентов с числом лимфоцитов ниже $0{,}5\times10^9$/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)

В клинических исследованиях, в которых участвовали пациенты с рассеянным склерозом, о случаях ПМЛ не сообщалось. О случаях ПМЛ сообщалось при лечении пациентов с волосатоклеточным лейкозом при применении парентеральных препаратов кладрибина по другой схеме лечения.

Пациентов следует проинформировать о потенциальном риске развития ПМЛ при применении препарата КЛАДРИБИН, а также о ранних признаках и симптомах, позволяющих предположить ПМЛ.

До начала приема препарата КЛАДРИБИН, обычно в пределах 3 месяцев, следует провести базовое МРТ-исследование. Во время дальнейших рутинных МРТ-исследований врачам следует обращать внимание на поражения, свидетельствующие о наличии ПМЛ.

ПМЛ может развиться только при инфицировании вирусом Джона Каннингема (JC). При проведении теста на наличие антител к вирусу JC следует помнить о том, что у пациентов, принимавших кладрибин, влияние лимфопении на точность таких тестов не изучалось.

Врачи должны учитывать, что отрицательный результат теста на наличие антител при нормальном количестве лимфоцитов не исключает возможного наличия вирусной инфекции JC или ее появления в дальнейшем.

Злокачественные новообразования

Пациенты с рассеянным склерозом с активными злокачественными новообразованиями не должны принимать препарат КЛАДРИБИН.

У пациентов, принимавших кладрибин в клинических исследованиях, наблюдались отдельные случаи злокачественных новообразований. Пациентам следует порекомендовать проведение стандартных скрининговых обследований для выявления злокачественных новообразований после лечения препаратом КЛАДРИБИН.

Предупреждение беременности

Известно, что КЛАДРИБИН ингибирует синтез ДНК и обладает эмбриолетальными свойствами по отношению к беременным мышам и тератогенными свойствами по отношению к мышам и кроликам. Пациентки женского пола и партнерши мужчин, принимающих препарат КЛАДРИБИН, должны проконсультироваться с врачом до начала лечения в году 1 и году 2 в связи с потенциальным серьезным риском для плода и необходимостью применять эффективные средства контрацепции для предупреждения беременности.

Контрацепция у женщин

Проинформируйте пациенток женского пола о том, что применение препарата КЛАДРИБИН запрещено беременным женщинам из-за риска нанесения серьезного вреда плоду внутриутробно.

Беременность должна быть исключена до начала лечения препаратом КЛАДРИБИН в году 1 и году 2.

Проинформируйте пациенток женского пола репродуктивного возраста о том, что они должны использовать эффективный метод контрацепции (т.е. метод с частотой неэффективности менее 1% в год при систематическом и правильном применении) для предупреждения беременности во время лечения препаратом КЛАДРИБИН и на протяжении по меньшей мере 6 месяцев после приема последней дозы препарата КЛАДРИБИН в каждом году лечения.

Порекомендуйте пациенткам эффективные методы контрацепции.

Если во время приема препарата КЛАДРИБИН у пациентки все-таки наступит беременность, она должна как можно скорее сообщить об этом своему врачу для получения необходимой консультации.

Контрацепция у мужчин

Проинформируйте пациентов мужского пола о том, что препарат КЛАДРИБИН может оказывать влияние на сперму и наносить вред плоду внутриутробно. Поэтому во время лечения препаратом КЛАДРИБИН и на протяжении по меньшей мере 6 месяцев после приема последней дозы необходимо использовать эффективный метод контрацепции (т.е. метод с частотой неэффективности менее 1% в год при систематическом и правильном применении) для предупреждения беременности партнерши.

Если в это время у партнерши все-таки наступит беременность, она должна как можно скорее сообщить об этом своему врачу для получения необходимой консультации.

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.

Мониторинг безопасности препарата КЛАДРИБИН

Информацию о случаях подозреваемых нежелательных реакций при применении препарата КЛАДРИБИН просим направлять:

Представитель держателя регистрационного удостоверения:
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: safety@iihr.ru
www.iihr.ru

Также Вы можете сообщить о развитии нежелательных реакций в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)
109012, Россия, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1
Тел.: +7 (800) 550-99-03
e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
www.roszdravnadzor.gov.ru