

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BIODRIBIN 1 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka zawiera 10 mg substancji czynnej – kladrybiny (*Cladribinum*) w roztworze o stężeniu 1 mg/ml. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Białaczka włochatokomórkowa w każdym stadium choroby.

Przewlekła białaczka limfatyczna i chłoniaki nieziarnicze o małym stopniu złośliwości w przypadkach pierwotnie lub wtórnie opornych na leczenie innymi cytostatykami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Białaczka włochatokomórkowa

Zaleca się dawkę 0,09 mg/kg mc./dobę (3,6 mg/m²/dobę) w 24-godzinnym ciągłym wlewie przez 7 dni. Nie należy modyfikować dawkowania.

W przypadku wystąpienia objawów neurotoksyczności lub nefrotoksyczności należy okresowo wstrzymać lub całkowicie zaprzestać podawania leku.

Przewlekła białaczka limfatyczna i chłoniaki nieziarnicze o małym stopniu złośliwości

Zaleca się dawkę 0,12 mg/kg mc./dobę (4,8 mg/m²/dobę) w 2-godzinnym wlewie przez 5 kolejnych dni, w kolejnych cyklach co 28 dni. Zwykle wystarczą dwa kursy, maksymalnie 6 kursów.

Jeśli po dwóch kursach nie ma żadnej poprawy, leczenie należy przerwać.

W przypadku zmniejszenia liczby limfocytów o 50 % lub więcej należy zastosować następne 2 kursy i ponownie ocenić efekt leczenia i podjąć decyzję o zastosowaniu następnych 2 kursów.

Niewydolność nerek i wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć możliwość zmniejszenia dawki.

Dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania kladrybiny u dzieci nie zostały określone.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ciąża i laktacja.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kladrybinę należy stosować wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w chemioterapii chorób nowotworowych w warunkach umożliwiających właściwą interwencję terapeutyczną w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Przed każdym podaniem kladrybiny należy ocenić stan ogólny pacjenta, ze szczególnym uwzględnieniem infekcji, skazy krwotocznej, neuropatii obwodowej; należy sprawdzić morfologię krwi i skład leukocytów oraz czynność nerek i wątroby.

Podczas stosowania leku, szczególnie podczas pierwszego kursu, należy właściwie nawodnić pacjenta, utrzymać dużą diurezę, w razie potrzeby stosować dożylnie płyny i (lub) diuretyki.

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności szpiku - neutropenia (liczba granulocytów $<1,0$ G/l) lub trombocytopenia (liczba płytek <50 G/l), objawów neurotoksyczności, zwłaszcza o dużym nasileniu, zakażeń miejscowych lub uogólnionych, niewydolności nerek, należy zachować szczególną ostrożność, odpowiednio zmniejszyć dawkowanie lub całkowicie przerwać leczenie.

Nie jest wskazane podawanie leku pacjentom w bardzo ciężkim stanie ogólnym. Wpływ kladrybiny na nerki i wątrobę nie został jednoznacznie określony.

W trakcie stosowania leku mogą wystąpić groźne dla życia działania niepożądane wymagające szybkiej interwencji terapeutycznej:

- Zahamowanie czynności szpiku i cytopenia wymagająca transfuzji płytek i (lub) masy erytrocytarnej.
- Zakażenia oportunistyczne: wirusowe, bakteryjne lub grzybicze (infekcje, które występują jako działanie niepożądane po poprzednim kursie); wymaga to wstrzymania podawania kladrybiny i zastosowania odpowiedniego intensywnego leczenia.

U pacjentów z granulocytopenią (liczba granulocytów $<1,0$ G/l) i trombocytopenią (liczba płytek <50 G/l) należy rozważyć celowość profilaktycznego stosowania leków przeciw zakażeniom tydzień przed i po zakończeniu stosowania kladrybiny.

- Zespół rozpadu nowotworu, szczególnie u pacjentów z leukocytozą przed rozpoczęciem leczenia większą niż 100 G/l i przy dużym obciążeniu ustroju komórkami nowotworowymi. Podczas stosowania kladrybiny i dwa dni po zakończeniu kursu należy podawać doustnie allopurinol w dawkach 300 mg raz lub dwa razy na dobę jako profilaktykę zespołu rozpadu nowotworu.
- Neuropatia obwodowa o znacznym nasileniu, może mieć charakter nieodwracalny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie są znane interakcje kladrybiny z innymi lekami. Podobnie jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, należy zachować szczególną ostrożność w trakcie stosowania kladrybiny z innymi lekami powodującymi immunosupresję i mielosupresję.

4.6 Ciąża i laktacja

Przypuszcza się, że kladrybina stosowana w okresie ciąży może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Produkt BIODRIBIN jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży.

Pacjentom w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie ciąży i uprzedzić przed niekorzystnym wpływem kladrybiny na płód

W trakcie stosowania leku BIODRIBIN należy przerwać karmienie piersią, gdyż może to być niekorzystne dla dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Działania niepożądane leku mogą mieć niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Należy rozważyć, czy stan pacjenta umożliwia wykonywanie tych czynności podczas stosowania leku.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały uporządkowane z uwzględnieniem częstości występowania zgodnie z poniższą konwencją:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Wymienione działania niepożądane występują zazwyczaj w pierwszych 14 dniach leczenia lub w pierwszym miesiącu leczenia.

Białaczka włochatokomórkowa

- *Zaburzenia serca:*

Często: przyspieszona czynność serca, szmery w sercu.

- *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*

Bardzo często: neutropenia, ciężka niedokrwistość i trombocytopenia; limfopenia CD4; długotrwała [pancytopenia](#) (nie wiadomo, czy zmniejszenie liczby komórek szpiku jest spowodowane zwłóknieniem szpiku czy toksycznością kladrybiny).

Często: plamica, wybroczyny.

– *Zaburzenia układu nerwowego:*

Często: ból głowy, zawroty głowy, bezsenność, niepokój.

– *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:*

Często: nieprawidłowe szmery oddechowe, kaszel, duszność.

– *Zaburzenia żołądka i jelit:*

Bardzo często: nudności.

Często: wymioty, zaparcia, biegunki, bóle brzucha, wzdęcia.

– *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:*

Często: bóle mięśniowe, bóle stawów.

– *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Bardzo często: wysypka.

Często: świąd, ból, rumień.

– *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:*

Często: zakażenia oportunistyczne - zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze; ciężkie infekcje (posocznica, zapalenie płuc).

– *Zaburzenia naczyniowe:*

Często: obrzęki.

– *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Bardzo często: gorączka, zmniejszenie apetytu, uczucie zmęczenia.

Często: dreszcze, osłabienie, obfite pocenie, złe samopoczucie, bóle tułowia; odczyny w miejscu wstrzyknięcia: zaczerwienienie, obrzęk, ból, zakrzepica i zapalenie żyły związane raczej z infuzją i (lub) wymianą cewnika, a nie z samym lekiem.

Przewlekła białaczka limfatyczna

– *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*

Bardzo często: neutropenia, ciężka niedokrwistość i trombocytopenia (zwłaszcza w 2. kursie leczenia); plamica.

Często: zaburzenia krzepnięcia.

– *Zaburzenia układu nerwowego:*

Bardzo często: ból głowy.

– *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:*

Bardzo często: kaszel,

Często: nieprawidłowe szmery oddechowe.

– *Zaburzenia żołądka i jelit:*

Często: biegunka, nudności.

– *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Często: zapalenie tkanki łącznej, bolesność skóry.

– *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:*

Często: zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne np. skóry, wirusowe zakażenia skóry, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia lub zapalenia jelit, kandydoza jamy ustnej, zakażenia układu moczowego

– *Zaburzenia naczyniowe:*

Często: zapalenie żyły.

– *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Bardzo często: miejscowe reakcje skórne w miejscu iniekcji, gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęki.

Często: obfite pocenie.

Chłoniaki nieziarnicze

– *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*

Bardzo często: neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia.

– *Zaburzenia żołądka i jelit:*

Niezbyt często: nudności, wymioty.

– *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Często: rumień, pokrzywka.

– *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:*

Bardzo często: zakażenia bakteryjne.

Często: zakażenia wirusowe, grzybicze.

Niezbyt często: ciężkie infekcje (posocznica, gruźlica, zapalenie płuc).

– *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Często: gorączka.

Inne zaburzenia krwi i układu chłonnego obserwowane u niektórych chorych leczonych kładrybiną, obejmują niedokrwistość czystoczerwonokrwinkową (PRCA) oraz niedokrwistość autoimmunohemolityczną

4.9 Przedawkowanie

Dawki kładrybiny większe niż zalecane mogą powodować ciężkie objawy neurotoksyczności (w tym nieodwracalne niedowłady kończyn), ostrą nefrotoksyczność i ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego prowadzące do neutropenii, niedokrwistości i trombocytopenii (Patrz 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności).

Nie jest znane specyficzne antidotum. Nie ma danych dotyczących skuteczności stosowania dializy i hemodializy. W przypadku przedawkowania należy zaprzestać dalszego podawania leku i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, cytostatyk, antymetabolit, analog puryn, kod ATC: L 01 BB 04

Czynny składnik leku, kladrybina, wykazuje działanie cytotoksyczne na limfocyty.

Kladrybina (2-chlorodeoksyadenozyna) jest antagonistą deoksyadenozyny. Otrzymywana jest poprzez zastąpienie w pierścieniu purynowym wodoru atomem chloru. Wskutek tego cząsteczka kladrybiny nie ulega deaminacji pod wpływem znajdującego się w limfocytach enzymu deaminazy adenozynowej (ADA) i gromadzi się w postaci fosforanów kladrybiny w limfocytach.

Kladrybina działa wybiórczo cytotoksycznie na prawidłowe i nowotworowe komórki limfocytów i monocytów, w których jest dużo kinazy deoksycytydynowej w stosunku do deoksynukleotydyazy. Kladrybina działa również na limfocyty dzielące się. Z tego względu lek jest skuteczny w leczeniu niektórych przewlekłych chorób rozrostowych układu limfatycznego, w których ilość dzielących się komórek stanowi niewielką część nowotworu. Kladrybina przenika do komórek za pośrednictwem błonowych białek transportujących. W komórkach jest aktywowana poprzez enzymatyczną fosforylację. Fosforan kladrybiny działa hamująco na wiele enzymów odpowiedzialnych za komórkowy metabolizm nukleozydów (m.in. na reduktazę rybonukleotydom i deaminazę deoksycytydyno-monofosforanową). Prowadzi to do zaburzeń wewnątrzkomórkowej puli trifosforanów deoksyrbonukleozydowych, aktywacji endonukleaz, fragmentacji DNA i śmierci komórek w wyniku apoptozy. Fosforan kladrybiny jest również inhibitorem syntezy DNA i powoduje zahamowanie cyklu komórkowego.

Kladrybina jest szczególnie skuteczna w leczeniu białaczki włochatokomórkowej. Całkowite długotrwałe remisje (od wielu miesięcy do wielu lat) występowały u ponad 85% pacjentów po 1 lub 2 kursach leczenia.

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, pierwotnie lub wtórnie oporną na leczenie innymi cytostatykami, podanie kladrybiny powodowało obiektywną odpowiedź kliniczną (całkowitą lub częściową remisję) w prawie połowie przypadków. Podobne wyniki uzyskano u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym o niskim stopniu złośliwości niereagującym na leczenie innymi cytostatykami.

Dodatkowo, w badaniach klinicznych zaobserwowano, że przy zastosowaniu monoterapii kladrybiną można uzyskać korzystne efekty w leczeniu innych chorób limfoproliferacyjnych (np. chłoniaki skórne z komórek T, makroglobulinemia Waldenstroema, białaczki granulocytarne). Ponadto, możliwe jest uzyskanie pozytywnych wyników w leczeniu niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, towarzyszącej zespołom limfoproliferacyjnym, jednakże w wyniku leczenia może nastąpić anemia hemolityczna.

Skuteczność kladrybiny w skojarzeniu z innymi cytostatykami nie jest większa od skuteczności monoterapii.

Nie wykazano skuteczności kladrybiny w leczeniu chłoniaków nieziarniczych o dużej złośliwości, ostrej białaczki limfoblastycznej i szpiczaka mnogiego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kladrybina jest transportowana czynnie do wnętrza limfocytów, a jej kumulacja i cytotoksyczność zależy od stężenia w osoczu. Podawanie leku raz dziennie przez 5 kolejnych dni zapewnia ciągłą ekspozycję limfocytów na fosforan kladrybiny.

Losy kladrybiny w ustroju można przedstawić otwartym modelem trójkompartmentowym. Po podaniu dożylnym preparatu $t_{0,5\alpha}$ wynosi 8 minut, $t_{0,5\beta}$ - 1,1 h, a $t_{0,5\gamma}$ - 6.3h. Biologiczny okres półtrwania w limfocytach wynosi 23 godziny. Stężenie kladrybiny w stanie stacjonarnym podawanej w ciągłym wlewie przez 7 dni wynosiło 5,7 ng/ml, a klirens wynosił 665,5 ml/godz./kg.

Kladrybina przenika bardzo dobrze do tkanek, objętość dystrybucji wynosi 9 l/kg. Kladrybina przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i osiąga trzykrotnie mniejsze stężenie niż w surowicy. Wiązanie z białkami wynosi 20 %.

Kladrybina nie kumuluje się w organizmie. Metabolizm i sposób wydalania jest mało poznany.

Fosforany kladrybiny są defosforylowane przez wewnątrzkomórkowe 5' nukleotydyazy. U pacjentów z litym guzem otrzymujących w ciągu 5 dni dawkę od 3,5 do 8,1 mg/m²/dobę średnio 18 % dawki było wydalane z moczem. Kladrybina wydalana jest przez nerki, częściowo w postaci niezmienionej, częściowo po hydrolizie jako 2-chloroadenina.

Niewydolność nerek może zwiększać stężenie leku w krwi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na ciężarnych myszach i szczurach zaobserwowano działanie teratogenne kladrybiny, zwłaszcza w kierunku narządu wzroku. Ponadto, w badaniach *in vitro* wykazano właściwości mutagenne tego związku (pękanie chromosomów). Potencjalne działanie rakotwórcze kladrybiny nie zostało ustalone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu, disodu fosforan dwuwodny, kwas fosforowy, woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Kladrybiny nie należy podawać jednocześnie z innymi lekami w tym samym zestawie do wlewów.

Lek rozcieńczać wyłącznie w 0,9 % roztworze chlorku sodu z zachowaniem zasad aseptyki.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym otwarciu rozcieńczeniu

Po pierwszym otwarciu produkt należy niezwłocznie zużyć. Nie wykorzystaną część roztworu należy zniszczyć lub przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Po rozcieńczeniu 0,9% roztworem NaCl, sporządzony roztwór do infuzji należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu. Nie wykorzystany roztwór do infuzji przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze poniżej 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia lek należy niezwłocznie zużyć. Jeśli nie zostanie niezwłocznie zużyty, za czas przechowywania w trakcie użycia oraz za warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialna jest osoba podająca lek.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze 2 – 8 °C

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu/rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła bezbarwnego (klasa I), z korkiem bromobutyłowym i aluminiowym kapslem, w kartonowym pudełku wraz z ulotką informacyjną dla pacjenta.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Preparat należy stosować pod nadzorem specjalisty w zakresie hematologii lub chemioterapii chorób nowotworowych.

Odpowiednią ilość leku podaje się we wlewie dożylnym: pompą infuzyjną bez rozcieńczenia lub we wlewie kroplowym bezpośrednio po rozcieńczeniu odpowiedniej ilości leku w 500 ml 0,9 % roztworu chlorku sodu.

Przed podaniem leku, należy obejrzeć czy w roztworze nie występują zanieczyszczenia. Preparat można stosować tylko, jeżeli jest przezroczysty, bezbarwny i nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

W białaczce włochatokomórkowej wlew trwa 24 godziny, a w przewlekłej białaczce limfatycznej i chłoniakach nieziarniczych o małym stopniu złośliwości – 2 godziny.

Należy przestrzegać zasad pracy z cytostatykami: nosić okulary i rękawiczki ochronne oraz odpowiednie ubranie.

Jeśli lek zetknie się ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast starannie umyć to miejsce dużą ilością wody.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady i sprzęt do infuzji należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Instytut Biotechnologii i Antybiotyków

ul. Starościńska 5

02-516 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/7134

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

09/05/1997

05/07/2002

27/06/2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.12.2008