Переклад інструкції про застосування державною мовою, автентичність якої підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника (Федьків К.Д.)

До Реєстраційного посвідчення
№ UA/21440/01/01
від 06.10.2026

Хісун Фармасьютікалс США, Інк.

Бріджвотер, Нью-Джерсі 08807 США

Кладрибін розчин для ін'єкцій, USP
Тільки для внутрішньовенного введення
Відпускається лише за рецептом

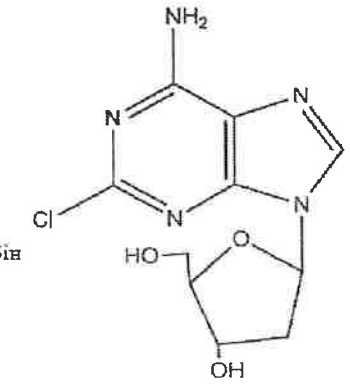
УВАГА

Ін'єкції кладрибіну слід вводити під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинної терапії. Слід очікувати пригнічення функції кісткового мозку. Зазвичай це явище є оборотним і, ймовірно, залежить від дози. У пацієнтів, які отримували кладрибін шляхом безперервної інфузії у високих дозах (у 4-9 разів перевищує рекомендовану дозу для лікування волосатоклітинного лейкозу), повідомлялося про серйозну неврологічну токсичність (включаючи незворотний парапарез та квадрапарез). Неврологічна токсичність, ймовірно, демонструє дозозалежність; однак, про випадки тяжкої неврологічної токсичності повідомлялося рідко після лікування стандартними режимами дозування кладрибіну.
Гостра нефротоксичність спостерігалася при застосуванні високих доз кладрибіну (у 4-9 разів перевищує рекомендовану дозу для лікування волосатоклітинного лейкозу), особливо при одночасному застосуванні з іншими нефротоксичними засобами/терапією.

ОПИС

Лікарський засіб Кладрибін розчин для ін'єкцій, USP (також відомий як 2-хлор-2'-дезокси-β-D-аденозин) – це синтетичний протипухлинний засіб для безперервної внутрішньовенної інфузії. Це прозорий, безбарвний, стерильний, ізотонічний розчин без консервантів. Лікарський засіб Кладрибін розчин для ін'єкцій, USP, випускається у флаконах для одноразового введення, що містять 10 мг (1 мг/мл) кладрибіну, хлорованого аналога пуринового нуклеозиду. Кожен мілілітр лікарського засобу Кладрибін розчин для ін'єкцій, USP, містить 1 мг активного інгредієнта та 9 мг (0,15 мЕкв) натрію хлориду як неактивного інгредієнта. Розчин має діапазон pH від 5,5 до 8,0. Для регулювання pH до 6,3 ± 0,3 могли додавати фосфорну кислоту концентровану та/або динатрію фосфат дигідрат.

Хімічна назва кладрибіну — 2-хлор-6-аміно-9-(2-дезокси-β-D-еритропенто-фуранозил)пурин, а його структура представлена нижче:



кладрибін

Молекулярна маса 285.7

представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
U.K.
UNITED KINGDOM

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Клітинна резистентність та чутливість

Селективна токсичність 2-хлор-2'-дезокси-β-D-аденозину щодо певних нормальних та злоякісних популяцій лімфоцитів і моноцитів ґрунтується на відносній активності дезоксицитидинкінази та дезоксинуклеотидази. Кладрибін пасивно проникає через клітинну мембрану. У клітинах з високим співвідношенням дезоксицитидинкінази до дезоксинуклеотидази він фосфорилюється дезоксицитидинкіназою до 2-хлор-2'-дезокси-β-D-аденозинмонофосфату (2-CdAMP). Оскільки 2-хлор-2'-дезокси-β-D-аденозин стійкий до дезамінування аденозиндезаміназою, а в лімфоцитах і моноцитах дезоксинуклеотиддезамінази мало, 2-CdAMP накопичується внутрішньоклітинно і згодом перетворюється на активний трифосфатдезоксинуклеотид, 2-хлор-2'-дезокси-β-D-аденозинтрифосфат (2-CdATP). Постулюється, що клітини з високою активністю дезоксицитидинкінази та низькою активністю дезоксинуклеотидази будуть вибірково знищуватися 2-хлор-2'-дезокси-β-D-аденозином, оскільки токсичні дезоксинуклеотиди накопичуються внутрішньоклітинно.

Клітини, що містять високі концентрації дезоксинуклеотидів, не здатні належним чином відновлювати розриви одноланцюгової ДНК. Розірвані кінці ДНК активують фермент полі (ADPribose)-полімеразу, що призводить до виснаження запасів NAD та АТФ і порушення клітинного метаболізму. Також є докази того, що 2-CdATP включається в ДНК клітин, що діляться, що призводить до порушення синтезу ДНК. Таким чином, 2-хлор-2'-дезокси-β-D-аденозин можна відрізнити від інших хіміотерапевтичних засобів, що впливають на метаболізм пуринів, тим, що він є цитотоксичним як для активно діляться чих, так і для сплячих лімфоцитів і моноцитів, пригнічуючи як синтез, так і репарацію ДНК.

Фармакокінетика

У клінічному дослідженні 17 пацієнтів з волосатоклітинним лейкозом та нормальною функцією нирок отримували лікування протягом 7 днів за рекомендованим режимом лікування ін'єкціями кладрибіну (0,09 мг/кг/день) шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії. Середня стаціонарна концентрація в сироватці крові оцінювалася на рівні 5,7 нг/мл з розрахунковим системним кліренсом 663,5 мл/год/кг при безперервній інфузії кладрибіну протягом 7 днів. У пацієнтів з волосатоклітинним лейкозом зв'язок між концентрацією в сироватці крові та кінцевим клінічним результатом, здається, не виявлено.

В іншому дослідженні 8 пацієнтів з гематологічними злоякісними новоутвореннями отримали двогодинну (2) інфузію кладрибіну (0,12 мг/кг). Середня концентрація кладрибіну в плазмі крові наприкінці інфузії становила 48 ± 19 нг/мл. У 5 з цих пацієнтів зникнення кладрибіну можна було описати як двофазне, так і трифазне зниження. У цих пацієнтів з нормальною функцією нирок середній термінальний період напіввиведення становив 5,4 години. Середні значення кліренсу та об'єму розподілу в стаціонарному стані становили 978 ± 422 мл/год/кг та 4,5 ± 2,8 л/кг відповідно.

Концентрація кладрибіну в плазмі крові після внутрішньовенного введення знижується багатоекспоненціально із середнім періодом напіввиведення 6,7 ± 2,5 години. Загалом, видимий об'єм розподілу кладрибіну становить приблизно 9 л/кг, що свідчить про екстенсивний розподіл у тканинах організму.

Кладрибін проникає у спинномозкову рідину. Одне повідомлення вказує на те, що концентрації становлять приблизно 25% від концентрацій у плазмі.

Кладрибін зв'язується з білками плазми приблизно на 20%.

Окрім певного розуміння механізму клітинної токсичності, жодної іншої інформації про метаболізм кладрибіну у людей немає. Повідомлялося, що в середньому 18% введеної дози виводиться з сечею у пацієнтів із солідними пухлинами під час 5-денної безперервної

представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
U.K.
UNITED KING

внутрішньовенної інфузії кладрибіну в дозі 3,5–8,1 мг/м^2/день. Вплив ниркової та печінкової недостатності на виведення кладрибіну у людей не досліджувався.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Два одноцентрових відкриті дослідження лікарського засобу кладрибін для ін'єкцій було проведено у пацієнтів з волосатоклітинним лейкозом з ознаками активного захворювання, що потребує терапії. У дослідженні, проведеному в клініці та дослідницькому фонді Скріппса (дослідження А), 89 пацієнтів отримували один курс ін'єкцій кладрибіну, що вводився шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 7 днів у дозі 0,09 мг/кг/день. У дослідженні, проведеному в Онкологічному центрі ім. М.Д. Андерсона (дослідження В), 35 пацієнтів отримували 7-денну безперервну внутрішньовенну інфузію кладрибіну у порівнянній дозі 3,6 мг/м^2/день. Повна відповідь (ПВ) вимагала очищення периферичної крові та кісткового мозку від волосатоклітин та відновлення рівня гемоглобіну до 12 г/дл, кількості тромбоцитів до 100 x 10^9/л та абсолютної кількості нейтрофілів до 1500 x 10^6/л. Для доброї часткової відповіді (ДЧВ) потрібні були ті ж гематологічні параметри, що й для повної відповіді, а також те, щоб у кістковому мозку залишалося менше 5% волохатих клітин. Для часткової відповіді (ЧВ) потрібно було, щоб кількість волохатих клітин у кістковому мозку зменшилася щонайменше на 50% від початкового рівня та щоб гематологічні параметри відповідали такій самій відповіді, як і для повної відповіді. Патологічний рецидив визначався як збільшення кількості волохатих клітин кісткового мозку до 25% від рівня до лікування. Клінічний рецидив визначався як рецидив цитопеній, зокрема, зниження рівня гемоглобіну ≥ 2 г/дл, абсолютної кількості нейтрофілів ≥ 25% або кількості тромбоцитів ≥ 50 000. Пацієнти, які відповідали критеріям повної відповіді, але згодом мали ознаки волохатих клітин кісткового мозку (< 25% від рівня до лікування), були перекласифіковані як пацієнти з частковою відповіддю та не вважалися такими, що мають повну відповідь з рецидивом.

Серед пацієнтів, у яких оцінювалася ефективність (N=106), використовуючи гематологічні критерії та критерії відповіді кісткового мозку, описані вище, показники повної відповіді у пацієнтів, які отримували ін'єкції кладрибіну, становили 65% та 68% для дослідження А та дослідження В відповідно, що дало загальний показник повної відповіді 66%. Загальні показники відповіді (тобто Повна плюс Хороша часткова та Часткова відповіді) становили 89% та 86% у дослідженні А та дослідженні В відповідно, що призвело до загальної частоти відповіді у 88% пацієнтів, які отримували ін'єкції кладрибіну та оцінювалися.

Використовуючи аналіз наміру лікувати (N=123) та додатково вимагаючи відсутності ознак спленомегалії як критерію для повної відповіді (тобто відсутність пальпованої селезінки при фізикальному огляді та ≤ 13 см на КТ), повні показники відповіді для дослідження А та дослідження В становили 54% та 53% відповідно, що дає загальний показник повної відповіді 54%. Загальні показники відповіді (повна відповідь + повна первинна ремісія + часткова відповідь) становили 90% та 85% для досліджень А та В відповідно, що дає загальний показник відповіді 89%.

РІВЕНЬ ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ КЛАДРИБІНОМ У ПАЦІЄНТІВ НА ВОЛОСАТОКЛІТИННИЙ ЛЕЙКЕМІЮ

	ПВ	Загалом
Пацієнти, що підлягали оцінці N=106	66%	88%
Популяція з наміром лікувати N=123	54%	89%

У цих дослідженнях 60% пацієнтів не отримували попередньої хіміотерапії для лікування волосатоклітинного лейкозу або перенесли спленектомію як єдине попереднє лікування та.

Представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
BIOTECH
UNITED KING

отримували кладрибін як терапію першої лінії. Решта 40% пацієнтів отримували кладрибін як терапію другої лінії, попередньо лікуючись іншими препаратами, включаючи α-інтерферон та/або дезоксикоформіцин. Загальний рівень відповіді для пацієнтів без попередньої хіміотерапії становив 92% порівняно з 84% для пацієнтів, які отримували раніше лікування. Кладрибін активний у пацієнтів, які отримували раніше лікування; однак ретроспективний аналіз показує, що загальний рівень відповіді знижується у пацієнтів, які раніше отримували спленектомію або дезоксикоформіцин, та у пацієнтів, рефрактерних до α-інтерферону.

ЗАГАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ВІДПОВІДІ (ПВ + ХЧВ + ЧВ) ЛІКУВАННЯ КЛАДРИБІНОМ У ПАЦІЄНТІВ З ВОЛОСАТОКЛІТИННОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

	ЗАГАЛЬНА ВІДПОВІДЬ (N=123)	БВ + РЕЦИДИВ
Без попередньої хіміотерапії	68/74 92%	6 + 4 14%
Будь-яка попередня хіміотерапія	41/49 84%	8 + 3 22%
Попередня спленектомія	32/41* 78%	9 + 1 24%
Попередній інтерферон	40/48 83%	8 + 3 23%
Рефрактерний до інтерферону	6/11* 55%	5 + 2 64%
Попередній дезоксикоформіцин	3/6* 50%	3 + 1 66%

БВ = Без відповіді

* $P < 0.05$

Після оборотного зниження, нормалізація показників периферичної крові (гемоглобін >12,0 г/дл, тромбоцити >100 × 10^9/л, абсолютна кількість нейтрофілів (ANC) >1500 × 10^6/л) було досягнуто у 92% пацієнтів, яких можна було оцінити. Медіана часу до нормалізації периферичних показників становила 9 тижнів від початку лікування (діапазон: від 2 до 72). Медіана часу до нормалізації кількості тромбоцитів становила два тижні, медіана часу до нормалізації абсолютної кількості нейтрофілів (АКН) – 5 тижнів, а медіана часу до нормалізації гемоглобіну – 8 тижнів. З нормалізацією кількості тромбоцитів та гемоглобіну потреба в переливанні тромбоцитів та еритроцитів була скасована після 1-го та 2-го місяців відповідно у пацієнтів з повною відповіддю. Відновлення тромбоцитів може бути затриманим у меншості пацієнтів з тяжкою початковою тромбоцитопенією. Відповідно до нормалізації ANC, тенденція до зниження частоти інфекцій спостерігалася після третього місяця порівняно з місяцями, що безпосередньо передували терапії кладрибіном. (див. також ПОПЕРЕДЖЕННЯ, ЗАСТЕРЕЖЕННЯ та ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ)

ЛІКУВАННЯ КЛАДРИБІНОМ У ПАЦІЄНТІВ НА ВОЛОСАТОКЛІТИННУ ЛЕЙКЕМІЮ ЧАС ДО НОРМАЛІЗАЦІЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ СИСТЕМИ АНАЛІЗУ КРОВІ

Параметр	**Медіанний час до нормалізації підрахунку***
Кількість тромбоцитів	2 тижні
Абсолютна кількість нейтрофілів	5 тижнів

Представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
M. BIO
U.K.
UNITED KINGDO

Гемоглобін	8 тижнів
АКН, гемоглобін та кількість тромбоцитів	9 тижнів

*День 1 = Перший день інфузії

Для пацієнтів, які досягли повної відповіді, медіана часу до відповіді (тобто відсутність волосистих клітин у кістковому мозку та периферичній крові разом з нормалізацією параметрів периферичної крові), виміряна від початку лікування, становила приблизно 4 місяці. Оскільки аспірація та біопсія кісткового мозку часто не проводилися під час нормалізації периферичної крові, медіана часу до повної відповіді може бути фактично коротшою, ніж та, що була зафіксована. На момент припинення збору даних медіана тривалості повної відповіді була більше 8 місяців і коливалася до 25+ місяців. Серед 93 пацієнтів, які відповіли на лікування, у семи на момент припинення збору даних спостерігалися ознаки прогресування захворювання. У чотирьох з цих пацієнтів захворювання обмежувалося кістковим мозком без аномалій периферичної крові (патологічна прогресія), тоді як у трьох пацієнтів також спостерігалися аномалії периферичної крові (клінічна прогресія). Семеро пацієнтів, які не відповіли на перший курс кладрибіну, отримали другий курс терапії. У п'яти пацієнтів, які мали адекватне подальше спостереження, додаткові курси, здається, не покращили їхню загальну відповідь.

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

Лікарський засіб Кладрибіну розчин для ін'єкції, USP, показана для лікування активного волосатоклітинного лейкозу як визначається клінічно значущою анемією, нейтропенією, тромбоцитопенією або симптомами, пов'язаними із захворюванням.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Лікарський засіб Кладрибіну розчин для ін'єкцій, USP, протипоказаний пацієнтам з підвищеною чутливістю до цього препарату або будь-якого з його компонентів.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ

Через підвищений ризик інфекції при імуносупресії хіміотерапією, включаючи кладрибін, рекомендується не вводити живі атенуйовані вакцини пацієнтам, які отримують ін'єкції кладрибіну.

У пацієнтів, які отримували кладрибін, особливо у високих дозах, часто спостерігалося тяжке пригнічення кісткового мозку, включаючи нейтропенію, анемію та тромбоцитопенію. На початку лікування у більшості пацієнтів у клінічних дослідженнях спостерігалися гематологічні порушення як прояв активного волосатоклітинного лейкозу. Після лікування кладрибіном подальші гематологічні порушення спостерігалися до початку відновлення показників периферичної крові. Протягом перших двох тижнів після початку лікування середня кількість тромбоцитів, абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) та концентрація гемоглобіну знижувалися, а згодом збільшувалися з нормалізацією середніх показників до 12-го, 5-го та 8-го тижня відповідно. Мієлосупресивний вплив кладрибіну був найбільш помітним протягом першого місяця після лікування. Сорок чотири відсотки (44%) пацієнтів отримували переливання еритроцитів, а 14% – переливання тромбоцитів протягом 1-го місяця. Рекомендується ретельний гематологічний моніторинг, особливо протягом перших 4–8 тижнів після лікування ін'єкцією кладрибіну (див. ЗАСТЕРЕЖЕННЯ).

Лихоманка (T ≥ 100°F) була пов'язана із застосуванням кладрибіну приблизно у двох третин пацієнтів (131/196) протягом першого місяця терапії. Практично всі ці пацієнти отримували емпіричне лікування парентеральними антибіотиками. Загалом, у 47% (93/196) усіх пацієнтів

представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
M. BIOTECH L
U.K.
UNITED KINGDOM

була лихоманка на тлі нейтропенії (АКН ≤ 1000), включаючи 62 пацієнтів (32%) з тяжкою нейтропенією (тобто АКН ≤ 500).

У дослідженні фази I, що використовувало кладрибін у високих дозах (у 4-9 разів перевищували рекомендовану дозу для лікування волосатоклітинного лейкозу) як частину режиму підготовки до трансплантації кісткового мозку, який також включав високі дози циклофосфаміду та опромінення всього тіла, спостерігалася гостра нефротоксичність та нейротоксичність із затримкою початку. Тридцять один (31) пацієнт із групи низького ризику з рецидивом гострого лейкозу, стійкого до лікарських засобів (29 випадків) або неходжкінської лімфомою (2 випадки), отримував кладрибін протягом 7-14 днів до трансплантації кісткового мозку. Під час інфузії у 8 пацієнтів спостерігалися шлунково-кишкові симптоми. Хоча кістковий мозок спочатку був очищений від усіх гемопоетичних елементів, включаючи пухлинні клітини, лейкемія зрештою рецидивувала у всіх пацієнтів, які отримували лікування. Протягом 7-13 днів після початку лікування кладрибіном у 6 пацієнтів (19%) розвинулися прояви ниркової дисфункції (наприклад, ацидоз, анурія, підвищений рівень креатиніну в сироватці крові тощо), а 5 потребували діалізу. Кілька з цих пацієнтів також отримували інші препарати з відомим нефротоксичним потенціалом. Ниркова дисфункція була оборотною у 2 з цих пацієнтів. У 4 пацієнтів, у яких функція нирок не відновилася на момент смерті, було проведено розтин; у 2 з них було відзначено ознаки пошкодження канальців. Одинадцять (11) пацієнтів (35%) відчули неврологічну токсичність із затримкою початку. У більшості випадків це характеризувалося прогресуючою незворотною руховою слабкістю (парапарез/квадрипарез) верхніх та/або нижніх кінцівок, вперше виявлений через 35–84 дні після початку терапії високими дозами кладрибіну. Неінвазивне тестування (електроміографія та дослідження нервової провідності) відповідало демієлінізуючому захворюванню. Також спостерігалася тяжка неврологічна токсичність при застосуванні високих доз іншого препарату цього класу.

Аксональна периферична полінейропатія спостерігалася в дослідженні з підвищенням дози при найвищих рівнях дози (приблизно в 4 рази перевищуючи рекомендовану дозу для лікування волосатоклітинного лейкозу) у пацієнтів, які не отримували циклофосфамід або опромінення всього тіла. Рідко повідомлялося про випадки тяжкої неврологічної токсичності після лікування стандартними режимами дозування кладрибіну.

У пацієнтів з волосатоклітинним лейкозом, які отримували рекомендований режим лікування (0,09 мг/кг/день протягом 7 днів поспіль), не було повідомлень про нефрологічну токсичність.

Повідомлялося про серйозні (наприклад, респіраторні інфекції, пневмонія та вірусні інфекції шкіри), включаючи летальні інфекції (наприклад, сепсис) (див. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ**).

Зі 196 пацієнтів з волосатоклітинним лейкозом, які брали участь у двох дослідженнях, було 8 смертей після лікування. З них 6 мали інфекційну етіологію, включаючи 3 пневмонії, і 2 випадки сталися протягом першого місяця після терапії кладрибіном. З 8 смертей 6 сталися у пацієнтів, які раніше отримували лікування та були резистентними до α-інтерферону.

Бензиловий спирт входить до складу рекомендованого розріджувача для 7-денного інфузійного розчину. Повідомлялося, що бензиловий спирт пов'язаний із летальним «синдромом задишки» у недоношених дітей (див. **ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ**).

Категорія вагітності D

Кладрибін може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітним жінці. Хоча немає доказів тератогенної дії кладрибіну на людей, повідомлялося про тератогенну дію інших препаратів, що пригнічують синтез ДНК, на людей. Кладрибін є тератогенним для тварин. Порадьте жінкам репродуктивного віку використовувати високоефективну контрацепцію під час лікування кладрибіном. Якщо кладрибін застосовується під час вагітності або якщо пацієнтка

представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
U.K.

завагітніє під час прийому цього препарату, її слід поінформувати про потенційну небезпеку для плода.

Кладрибін є тератогенним для мишей та кроликів, і, отже, може завдати шкоди плоду при введенні вагітній жінці. Значне збільшення варіацій розвитку плода спостерігалося у мишей, які отримували 1,5 мг/кг/день (4,5 мг/м^2), а збільшення резорбції, зменшення розміру посліду та збільшення кількості вад розвитку плода спостерігалися при отримуванні мишами 3,0 мг/кг/день (9 мг/м^2). У кроликів, які отримували 3,0 мг/кг/день (33,0 мг/м^2), спостерігалася загибель плода та вади розвитку. Жодного впливу на плод не спостерігалося ні у мишей при дозі 0,5 мг/кг/день (1,5 мг/м^2), ні у кроликів при дозі 1,0 мг/кг/день (11,0 мг/м^2).

ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

Загальне

Лікарський засіб Кладрибін розчин для ін'єкцій є потужним протипухлинним засобом із потенційно значними токсичними побічними ефектами. Його слід вводити лише під наглядом лікаря, який має досвід застосування хіміотерапевтичних засобів для лікування раку. Пацієнтам, які проходять терапію, слід Ретельно спостерігати за пацієнтами щодо ознак гематологічної та негематологічної токсичності. Рекомендується періодична оцінка показників периферичної крові, особливо протягом перших 4-8 тижнів після лікування, для виявлення розвитку анемії, нейтропенії та тромбоцитопенії, а також для раннього виявлення будь-яких потенційних наслідків (наприклад, інфекції або кровотечі). Як і при застосуванні інших потужних хіміотерапевтичних засобів, також рекомендується моніторинг функції нирок та печінки, особливо у пацієнтів з супутньою дисфункцією нирок або печінки (див. **ПОПЕРЕДЖЕННЯ** та **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ**).

Лихоманка була частим побічним ефектом, що спостерігався протягом першого місяця дослідження. Оскільки більшість випадків лихоманки виникали у пацієнтів з нейтропенією, пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом протягом першого місяця лікування, а емпіричне лікування антибіотиками слід розпочинати за клінічними показаннями. Хоча у 69% пацієнтів розвинулася лихоманка, менше 1/3 випадків лихоманки були пов'язані з документованою інфекцією. Враховуючи відомі мієлосупресивні ефекти кладрибіну, лікарі повинні ретельно оцінювати ризики та переваги застосування цього препарату пацієнтам з активними інфекціями (див. **ПОПЕРЕДЖЕННЯ** та **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ**).

Даних щодо дозування пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю недостатньо. Описано випадки розвитку гострої ниркової недостатності у деяких пацієнтів, які отримували високі дози кладрибіну. До отримання додаткової інформації рекомендується обережність при застосуванні препарату пацієнтам з відомою або підозрюваною нирковою або печінковою недостатністю (див. **ПОПЕРЕДЖЕННЯ**).

У пацієнтів з іншими гематологічними злоякісними новоутвореннями з високим пухлинним навантаженням, які отримували кладрибін, повідомлялося про рідкісні випадки синдрому лізису пухлини.

Перед введенням, лікарський засіб Кладрибін розчин для ін'єкцій необхідно розводити у спеціально відведених розчинах для внутрішньовенного введення (див. ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ).

Лабораторні тести

Під час та після лікування слід регулярно контролювати гематологічний профіль пацієнта, щоб визначити ступінь пригнічення гемопоезу. У клінічних дослідженнях після оборотного зниження кількості всіх клітин середня кількість тромбоцитів досягала 100 × 10^9/л до 12-го дня середня абсолютна кількість нейтрофілів досягла 1500 × 10^6/л до 5-го тижня, а середній рівень гемоглобіну досяг 12 г/дл до 8-го тижня. Після нормалізації периферичних показників слід провести аспірацію кісткового мозку та біопсію для підтвердження відповіді на лікування

представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
U.K.
UNITED KINGD

кладрибіном. Фебрильні явища слід досліджувати за допомогою відповідних лабораторних та радіологічних досліджень. Періодичну оцінку функції нирок та печінки слід проводити за клінічними показаннями.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Немає відомих лікарських взаємодій з ін'єкціями кладрибіну. Слід бути обережним, якщо ін'єкції кладрибіну вводять до, після або разом з іншими препаратами, що, як відомо, викликають імуносупресію або мієлосупресію. (див. ПОПЕРЕДЖЕННЯ).

Канцерогенез

Дослідження канцерогенності кладрибіну на тваринах не проводилися. Однак його канцерогенний потенціал не можна виключити на основі доведеної генотоксичності кладрибіну.

Мутагенез

Як і очікувалося для сполук цього класу, дія кладрибіну призводить до пошкодження ДНК. У культурі клітин ссавців кладрибін спричиняв накопичення розривів ланцюга ДНК. Кладрибін також був включений до ДНК клітин лімфобластного лейкозу людини. Кладрибін не був мутагенним у пробірці (тести на мутації генів клітин яєчників Еймса та китайського хом'яка) та не індукували позаплановий синтез ДНК у первинних культурах гепатоцитів щурів. Однак кладрибін був кластогенним яку пробірці (хромосомні аберації в клітинах яєчників китайського хом'яка) та в природних умовах (мікроядерний тест кісткового мозку миші).

Погіршення фертильності

Вплив на фертильність людини невідомий. При внутрішньовенному введенні макакам Cynomolgus кладрибін, як було показано, викликає пригнічення швидко відновлюваних клітин, включаючи клітини яєчок.

Вагітність

Категорія вагітності D (див. ПОПЕРЕДЖЕННЯ).

Годуючі матері

Невідомо, чи цей препарат виділяється з грудним молоком. Оскільки багато препаратів виділяються з грудним молоком, а також через потенційну можливість серйозних побічних реакцій у немовлят, що перебувають на грудному вигодовуванні, від кладрибіну, слід прийняти рішення про припинення годування груддю чи припинення прийому препарату, враховуючи важливість препарату для матері.

Педіатричне застосування

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені. У дослідженні фази I за участю пацієнтів віком від 1 до 21 року з рецидивуючим гострим лейкозом кладрибін вводили шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії в дозах від 3 до 10,7 мг/м^2/добу протягом 5 днів (від половини до подвійної дози, рекомендованої при волосатоклітинному лейкозі). У цьому дослідженні токсичністю, що лімітувала дозу, була тяжка мієлосупресія з вираженою нейтропенією та тромбоцитопенією. При найвищій дозі (10,7 мг/м^2/день), у 3 з 7 пацієнтів розвинулася незворотна мієлосупресія та фатальні системні бактеріальні або грибкові

представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

інфекції. У цьому дослідженні не було відзначено жодних унікальних токсичних ефектів.(1)(див. ПОПЕРЕДЖЕННЯ та ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ).

Геріатричне використання

Клінічні дослідження кладрибіну не включали достатню кількість учасників віком 65 років і старше, щоб визначити, чи реагують вони інакше, ніж молодші пацієнти. Інші повідомлення про клінічний досвід не виявили відмінностей у реакції між літніми та молодшими пацієнтами. Загалом, вибір дози для літніх пацієнтів повинен бути обережним, враховуючи більшу частоту зниження функції печінки, нирок або серця, а також супутніх захворювань або іншої медикаментозної терапії у літніх пацієнтів.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Досвід клінічних випробувань

Побічні реакції на препарат, про які повідомляли ≥ 1% пацієнтів з ГКЛ, які отримували кладрибін, зазначені в клінічному наборі даних про ГКЛ (дослідження K90-091 та L91-048, n=576), наведено в таблиці нижче.

Побічні реакції на препарат у ≥ 1% пацієнтів, які отримували лікування Кладрибіном у ГКЛ клінічних випробуваннях

Клас системи органів Бажаний термін	**Кладрибін (n=576) %**
Розлади кровоносної та лімфатичної системи (див. також розділи **ПОПЕРЕДЖЕННЯ** та **ЗАСТЕРЕЖЕННЯ**)	
Анемія	1
Фебрильна нейтропенія	8
Психіатричні розлади	
Тривога	1
Безсоння	3
Розлади нервової системи	
Запаморочення	6
Головний біль	14
Серцеві розлади	
Тахікардія	2
Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади	
Незвичайні звуки дихання	4
Кашель	7
Задишка*	5
Хрипи	1
Шлунково-кишкові розлади	
Біль у животі**	4
Запор	4
Діарея	7
Метеоризм	1
Нудота	22
Блювання	9
Розлади шкіри та підшкірної тканини	
Екхімоз	2

ПРЕДСТАВНИК
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
M. BIOTECH U.K. UNITED KINGDOM

Гіпергідроз	3
Петехії	2
Свербіж	2
Висип***	16
Розлади опорно-рухового апарату, сполучної тканини та кісток	
Артралгія	3
Міалгія	6
Біль****	6
Загальні розлади та реакції у місці введення (див. також розділи **ПОПЕРЕДЖЕННЯ** та **ЗАСТЕРЕЖЕННЯ**)	
Реакція у місці введення*****	11
Астенія	6
Озноб	2
Зниження апетиту	8
Втома	31
Нездужання	5
М'язова слабкість	1
Периферичний набряк	2
Пірексія	33
Травми, отруєння та процедурні ускладнення	
Забій	1

* Задишка включає задишку, задишку при фізичному навантаженні та хрипи

** Біль у животі включає дискомфорт у животі, біль у животі та біль у животі (внизу та угорі)

*** Висип включає еритему, висип та висип (макулярний, макуло-папульозний, папульозний, сверблячий, пустульозний та еритематозний)

**** Біль включає біль, біль у спині, біль у грудях, біль при артриті, біль у кістках та біль у кінцівках

***** Реакція у місці введення включає реакцію у місці введення, реакція в місці встановлення катетера (целюліт, еритема, крововилив та біль) та реакція в місці інфузії (еритема, набряк та біль)

Наведені нижче дані щодо безпеки базуються на даних 196 пацієнтів з волосатоклітинним лейкозом: початкова когорта з 124 пацієнтів плюс додаткові 72 пацієнти, зареєстровані в тих самих двох центрах після початкового завершення набору. У перший місяць клінічних випробувань волосатоклітинного лейкозу тяжка нейтропенія була відзначена у 70% пацієнтів, лихоманка - у 69%, а інфекція була задокументована у 28%. Більшість негематологічних побічних ефектів були легкими або помірними за тяжкістю.

Мієлосупресія часто спостерігалася протягом першого місяця після початку лікування. Нейтропенія (АНЧ < 500×10^6/л) спостерігалася у 70% пацієнтів порівняно з 26%, у яких вона була присутня спочатку. Тяжка анемія (гемоглобін < 8,5 г/дл) розвинулася у 37% пацієнтів порівняно з 10% спочатку, а тромбоцитопенія (тромбоцити < 20×10^9/л) розвинувся у 12% пацієнтів порівняно з 4%, у яких він був відзначений спочатку.

Протягом першого місяця у 54 зі 196 пацієнтів (28%) спостерігалися документально підтверджені ознаки інфекції. Серйозні інфекції (наприклад, сепсис, пневмонія) були зареєстровані у 6% усіх пацієнтів; решта були легкими або середнього ступеня тяжкості. Кілька смертей були пов'язані з інфекцією та/або ускладненнями, пов'язаними з основним захворюванням. Протягом другого місяця загальний рівень документально підтверджених інфекцій становив 6%; ці інфекції були легкими або середнього ступеня тяжкості, і жодних тяжких системних інфекцій не спостерігалося. Після третього місяця щомісячна частота

Представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
U.K.
UNITED KINGDOM

інфекцій була або меншою, або дорівнювала показнику місяців, що безпосередньо передували терапії кладрибіном.

Протягом першого місяця у 11% пацієнтів спостерігалася сильна лихоманка (тобто ≥104°F). Документовані інфекції були відзначені менш ніж у третині випадків лихоманки. Зі 196 пацієнтів, які брали участь у дослідженні, у 19 було відзначено документовану інфекцію протягом місяця до лікування. Протягом місяця після лікування було зареєстровано 54 епізоди документованої інфекції: 23 (42%) були бактеріальними, 11 (20%) – вірусними та 11 (20%) – грибковими. Сім (7) з 8 задокументованих епізодів оперізувального герпесу сталися протягом місяця після лікування. Чотирнадцять (14) з 16 задокументованих епізодів грибкових інфекцій сталися протягом перших двох місяців після лікування. Практично всі ці пацієнти отримували емпіричне лікування антибіотиками. (див. ПОПЕРЕДЖЕННЯ та ЗАСТЕРЕЖЕННЯ)

Аналіз субпопуляцій лімфоцитів показує, що лікування кладрибіном пов'язане з тривалим зниженням кількості CD4. До лікування середня кількість CD4 становила 766/мкл. Середній найнижчий рівень кількості CD4, який спостерігався через 4-6 місяців після лікування, становив 272/мкл. Через п'ятнадцять (15) місяців після лікування середня кількість CD4 залишалася нижче 500/мкл. Кількість CD8 мала подібну поведінку, хоча через 9 місяців спостерігалося збільшення. Клінічне значення тривалої лімфопенії CD4 неясне.

Ще однією подією з невідомим клінічним значенням є спостереження тривалої гіпоцелюлярності кісткового мозку. Клітинність кісткового мозку < 35% була відзначена через 4 місяці у 42 зі 124 пацієнтів (34%), які отримували лікування у двох ключових дослідженнях. Ця гіпоцелюлярність відзначалася аж до 1010-го дня. Невідомо, чи є гіпоцелюлярність результатом фіброзу кісткового мозку, пов'язаного із захворюванням, чи це результат токсичності кладрибіну. Очевидного клінічного впливу на показники периферичної крові не спостерігалося.

Переважна більшість висипань були легкими. Більшість епізодів нудоти були легкими, не супроводжувалися блюванням і не потребували лікування протиблювотними засобами. У пацієнтів, яким потрібні протиблювотні засоби, нудоту легко контролювали, найчастіше за допомогою хлорпромазину.

При застосуванні в інших клінічних умовах повідомлялося про такі побічні реакції: бактеріємія, целюліт, локалізована інфекція, пневмонія, анемія, тромбоцитопенія (з кровотечею або петехіями), флебіт, пурпура, крепітація, локалізований набряк та набряк.

Опис побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням високих доз у пацієнтів з неволосоклітинним лейкозом, див. у розділі ПОПЕРЕДЖЕННЯ.

Пост маркетинговий досвід

З моменту появи препарату на ринку було зареєстровано наступні додаткові побічні реакції. Ці побічні реакції спостерігалися переважно у пацієнтів, які отримували кілька курсів ін'єкцій кладрибіну:

Інфекції та зараження: Септичний шок. У гострій фазі лікування виникали опортуністичні інфекції.

Розлади кровоносної та лімфатичної системи: Пригнічення кісткового мозку з тривалою панцитопенією, включаючи деякі повідомлення про апластичну анемію; гемолітична анемія (включаючи аутоімунну гемолітичну анемію), про яку повідомлялося у пацієнтів з лімфоїдними злоякісними новоутвореннями, що виникала протягом перших кількох тижнів після лікування. Повідомлялося про рідкісні випадки мієлодиспластичного синдрому.

Розлади імунної системи: Гіперчутливість.

Порушення обміну речовин та харчування: Синдром лізису пухлини.

M. BIOTECH LTD. U.K. UNITED KINGDOM
представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІН

Психіатричні розлади: Сплутаність свідомості (включаючи дезорієнтацію).

Гепатобіліарні розлади: Оборотне, зазвичай незначне підвищення рівня білірубіну (рідко) та трансаміназ.

Розлади нервової системи: Зниження рівня свідомості, неврологічна токсичність (включаючи периферичну сенсорну нейропатію, моторну нейропатію (параліч), полінейропатію, парапарез); проте про випадки тяжкої нейротоксичності після лікування стандартними режимами дозування кладрибіну повідомлялося рідко.

Захворювання очей: Кон'юнктивіт.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади: Інфільтрати в легенях (включаючи інфільтрацію легень, інтерстиціальне захворювання легень, пневмоніт та легеневий фіброз); у більшості випадків було виявлено інфекційну етіологію.

Розлади шкіри та тканин: Кропив'янка, гіпереозинофілія; синдром Стівенса-Джонсона. В окремих випадках повідомлялося про токсичний епідермальний некроліз у пацієнтів, які отримували або нещодавно отримували лікування іншими препаратами (наприклад, алопуринолом або антибіотиками), що, як відомо, спричиняють ці синдроми.

Розлади нирок та сечовивідних шляхів: Ниркова недостатність (включаючи гостру ниркову недостатність, порушення функції нирок).

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Високі дози кладрибіну пов'язані з: незворотною неврологічною токсичністю (парапарез/квадрипарез), гострою нефротоксичністю та тяжким пригніченням кісткового мозку, що призводить до нейтропенії, анемії та тромбоцитопенії (див. ПОПЕРЕДЖЕННЯ). Специфічного антидоту від передозування не існує. Лікування передозування полягає у припиненні прийому кладрибіну, ретельному спостереженні та відповідних підтримуючих заходах. Невідомо, чи можна препарат вивести з кровообігу за допомогою діалізу або гемофільтрації.

ДОЗУВАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

Звичайна доза

Рекомендована доза та схема для лікарського засобу Кладрибін розчин для ін'єкцій, USP для активного волосатоклітинного лейкозу, передбачає одноразовий курс безперервної інфузії протягом 7 днів поспіль у дозі 0,09 мг/кг/день. Відхилення від цього режиму дозування не рекомендуються. Якщо пацієнт не реагує на початковий курс лікарського засобу Кладрибін розчин для ін'єкцій, USP для волосатоклітинного лейкозу, малоймовірно, що додаткові курси принесуть йому користь. Лікарям слід розглянути можливість відтермінування або припинення прийому препарату, якщо виникне нейротоксичність або ниркова токсичність (див. ПОПЕРЕДЖЕННЯ).

Специфічні фактори ризику, що сприяють підвищеній токсичності кладрибіну, не визначені. З огляду на відому токсичність препаратів цього класу, було б доцільно обережно застосовувати препарат пацієнтам з відомою або підозрюваною нирковою недостатністю або тяжким порушенням функції кісткового мозку будь-якої етіології. Пацієнтів слід ретельно контролювати щодо гематологічної та негематологічної токсичності (див. ПОПЕРЕДЖЕННЯ та ЗАСТЕРЕЖЕННЯ).

Приготування та введення внутрішньовенних розчинів

Лікарський засіб Кладрибін розчин для ін'єкцій, USP, необхідно розводити призначеним розчинником перед введенням. Оскільки лікарський засіб не містить жодних антимікробних

КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
U.K. UNITED KINGDO

консервантів чи бактеріостатичних засобів, **під час приготування розчинів для ін'єкцій кладрибіну необхідно дотримуватися асептичної техніки та належних запобіжних заходів щодо навколишнього середовища.**

Для приготування разової добової дози:

Лікарський засіб Кладрибін розчин для ін'єкцій, USP, слід пропускати через стерильний одноразовий гідрофільний фільтр для шприца з розміром пор 0,22 мкм перед введенням в інфузійний пакет, перед кожною щоденною інфузією. Додайте розраховану дозу (0,09 мг/кг або 0,09 мл/кг) ін'єкції кладрибіну, USP, через стерильний фільтр до інфузійного пакета, що містить 500 мл 0,9% розчину натрію хлориду для ін'єкцій, USP. Вводьте безперервно протягом 24 годин. Повторюйте щодня протягом 7 днів поспіль. **Використання 5% декстрози як розчинника не рекомендується через посилену деградацію кладрибіну.** Суміші лікарського засобу Кладрибін розчин для ін'єкцій, USP, хімічно та фізично стабільні протягом щонайменше 24 годин за кімнатної температури під нормальним кімнатним флуоресцентним освітленням у Baxter Viaflex.®ПВХ-ємності для інфузій. **Оскільки дані щодо сумісності обмежені, рекомендується дотримуватися рекомендованих розчинників та інфузійних систем.**

	Доза лік. засобу Кладрибін, розчину для ін'єкцій, USP,	Рекомендовані розчинники	Кількість розчинника
24- годинний метод інфузії	1 (день) x 0.09 мг/кг	0.9% Натрій хлорид для ін'єкцій, USP	500 мл

Для приготування 7-денної інфузії:

7-денний інфузійний розчин слід готувати лише з бактеріостатичним розчином 0,9% натрію хлориду для ін'єкцій, USP (з 0,9% бензиловим спиртом, консервантом). Щоб мінімізувати ризик забруднення мікроорганізмами, як лікарського засобу Кладрибін розчин для ін'єкцій, USP, так і розчинника слід пропускати через стерильний одноразовий гідрофільний шприцевий фільтр 0,22 мкм під час введення кожного розчину в інфузійний резервуар. Спочатку додайте розраховану дозу лікарського засобу Кладрибіну розчин для ін'єкцій, USP (7 днів × 0,09 мг/кг або мл/кг) до інфузійного резервуара через стерильний фільтр.

Потім додайте розраховану кількість бактеріостатичного розчину 0,9% натрію хлориду для ін'єкцій, USP (0,9% бензиловий спирт, консервант), також через фільтр, щоб довести загальний об'єм розчину до 100 мл. Після завершення приготування розчину перекрийте лінію затискачем, від'єднайте та викиньте фільтр. За необхідності асептично відсмоктуйте бульбашки повітря з резервуара за допомогою шприца та сухого другого стерильного фільтра або стерильного вентиляційного фільтрувального блоку. Перекрийте лінію затискачем та викиньте шприц і фільтрувальний блок. Вводьте безперервно протягом 7 днів. Розчини, приготовані з бактеріостатичним розчином натрію хлориду для ін'єкцій для осіб вагою понад 85 кг, можуть мати знижену ефективність консерванту через більше розведення консерванту бензилового спирту. Добавки для 7-денної інфузії продемонстрували прийнятну хімічну та фізичну стабільність протягом щонайменше 7 днів у резервуарі SIMS Deltec MEDICATION CASSETTE™.

	Доза лік. засобу Кладрибін, розчину для ін'єкцій, USP,	Рекомендовані розчинники	Кількість розчинника
7- денний метод інфузії (під час приготування розчину для інфузії використовуйте стерильний фільтр з розміром пор 0,22 мкм)	7 (днів) x 0.09 мг/кг	Бактеріостатичний 0,9 % натрію хлорид для ін'єкції, USP (0,9% бензиловий спирт)	Достатня кількість до об'єму 100 мл

Уповноважений представник
Керівник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
M. BIOTECH U.K. UNITED KINGDOM

Оскільки дані щодо сумісності обмежені, рекомендується дотримуватися рекомендованих розчинників та інфузійних систем. Розчини, що містять лікарський засіб Кладрибін розчин для ін'єкцій, USP, не слід змішувати з іншими внутрішньовенними препаратами чи добавками або вводити одночасно через спільну внутрішньовенну лінію, оскільки тести на сумісність не проводилися. Препарати, що містять бензиловий спирт, не слід використовувати новонародженим (див. **ПОПЕРЕДЖЕННЯ**).

Слід подбати про стерильність приготованих розчинів. Після розведення розчини, що містять лікарський засіб Кладрибін розчин для ін'єкцій, USP, слід вводити негайно або зберігати в холодильнику (від 2° до 8°C) не більше 8 годин до початку введення. Флакони з лікарським засобом Кладрибін розчин для ін'єкцій, USP, призначені лише для одноразового використання. Будь-яку невикористану частину слід утилізувати належним чином (див. розділ «Поводження та утилізація»).

Парентеральні лікарські засоби слід візуально перевіряти на наявність твердих частинок та зміни кольору перед введенням, якщо це дозволяють розчин та контейнер. Під час впливу низьких температур на лікарський засіб Кладрибін розчин для ін'єкцій, USP, може утворитися осад; його можна повторно розчинити, давши розчину природним чином нагрітися до кімнатної температури та енергійно струшуючи. **НЕ НАГРІВАЙТЕ ТА НЕ РОЗІГРІВАЙТЕ В МІКРОХВИЛЬОВІЙ ПЕЧІ.**

Хімічна стабільність флаконів

При зберіганні в холодильнику за температури від 2° до 8°C (від 36° до 46°F) у захищеному від світла місці невідкриті флакони з лікарським засобом Кладрибін розчином для ін'єкцій, USP стабільні до закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Заморожування не впливає негативно на розчин. У разі заморожування розморозте природним шляхом до кімнатної температури. НЕ нагрівайте та НЕ розігрівайте в мікрохвильовій печі. Після розморожування флакон з лікарським засобом Кладрибін розчин для ін'єкцій, USP стабільний до закінчення терміну придатності, якщо його зберігати в холодильнику. НЕ заморожуйте повторно. Після розведення розчини, що містять лікарський засіб Кладрибін розчин для ін'єкцій, USP, слід вводити негайно або зберігати в холодильнику (від 2° до 8°C) не більше 8 годин перед введенням.

Поводження та утилізація

Потенційні небезпеки, пов'язані з цитотоксичними агентами, добре відомі, тому слід вживати належних запобіжних заходів під час обробки, приготування та введення лікарського засобу Кладрибін розчин для ін'єкцій, USP. Рекомендується використовувати одноразові рукавички та захисний одяг. Якщо лікарський засіб Кладрибін розчин для ін'єкцій, USP, потрапив на шкіру або слизові оболонки, негайно промийте уражену поверхню великою кількістю води. З цього питання опубліковано кілька рекомендацій.(2–8) Немає загальної згоди щодо того, що всі процедури, рекомендовані в інструкціях, є необхідними або доречними. Зверніться до інструкцій вашого закладу та всіх чинних державних/місцевих норм щодо утилізації цитотоксичних відходів.

ЯК ПОСТАВЛЯЄТЬСЯ

Кладрибін для ін'єкцій, USP, постачається у вигляді стерильного, ізотонічного розчину без консервантів, що містить 10 мг (1 мг/мл) кладрибіну по 10 мл, заповненого у одноразові прозорі скляні флакони об'ємом 20 мл, індивідуально упаковані в коробку. NDC 42658-010-01.

Зберігати в холодильнику при температурі від 2° до 8°C (36° до 46°F). Зберігати у захищеному від світла місці.

ПОСИЛАННЯ

представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
M. BIOTECH LTD. U.K. UNITED KINGDOM

1. Сантана В.М., Мірро Дж., Харвуд ФК,та ін.Клінічне випробування фази I 2-хлордезоксиаденозину у дітей з гострим лейкозом.J. Clin. Onc. ,9: 416 (1991).
2. Рекомендації щодо безпечного поводження з парентеральними протипухлинними препаратами. Публікація NIH № 83-2621. Продається керівником документації, друкарня уряду США, Вашингтон, округ Колумбія, 20402.
3. Звіт Ради Американської медичної асоціації. Керівні принципи щодо поводження з парентеральними протипухлинними препаратами. ДЖАМА , 15березня (1985).
4. Національна дослідницька комісія з питань цитотоксичного впливу – рекомендації щодо поводження з цитотоксичними агентами. Доступно у Луї П. Джеффрі, доктора філософії, голови Національної дослідницької комісії з питань цитотоксичного впливу, Массачусетський коледж фармації та суміжних медичних наук, 179 Лонгвуд-авеню, Бостон, Массачусетс 02115.
5. Клінічне онкологічне товариство Австралії: Керівні принципи та рекомендації щодо безпечного поводження з протипухлинними засобами. Мед. Дж. Австралія 1:425 (1983).
6. Джонс РБ,та ін. Безпечне поводження з хіміотерапевтичними засобами: Звіт медичного центру Маунт-Синай.Са – журнал про рак для клініцистів , вересень/жовтень 258–263 (1983).
7. Бюлетень технічної допомоги Американського товариства лікарняних фармацевтів щодо поводження з цитотоксичними препаратами в лікарнях.Am. J. Hosp. Pharm. ,42:131 (1985).
8. Керівні принципи роботи OSHA для персоналу, який працює з цитотоксичними (протипухлинними) препаратами.Am. J. Hosp. Pharm. ,43:1193 (1986).

Розповсюджується:
Хісун Фармасьютікалс США, Інк.
Бріджвотер, Нью-Джерсі 08807 США
Виготовлено в Китаї

Дата перегляду: 12/2019

M. BIO U.K. UNITED KING

представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

Переклад з англійської мови на українську мову, виконано мною, перекладачем, Федьків Катериною Дмитрівною.

Підпис: _____

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
06.10.2026 № 1505
Реєстраційне посвідчення
№ UA/21440/02/02

Зразки інструкції про застосування і короткої характеристики лікарського засобу (за наявності), викладені мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної)

КЛАДРИБІН

розчин для ін'єкцій, 10 мг/10 мл (1 мг/мл), по 10 мл у однодозовому флаконі

M. BIOTECH LTD. U.K. UNITED KINGDOM

уповноважений представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

101301

Hisun Pharmaceuticals USA, Inc.
Bridgewater NJ 08807 USA

Cladribine Injection, USP
For Intravenous Infusion Only
Rx only

WARNING

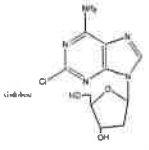
Cladribine injection should be administered under the supervision of a qualified physician experienced in the use of antineoplastic therapy. Suppression of bone marrow function should be anticipated. This is usually reversible and appears to be dose dependent. Serious neurological toxicity (including irreversible paraparesis and quadraparesis) has been reported in patients who received cladribine injection by continuous infusion at high doses (4 to 9 times the recommended dose for Hairy Cell Leukemia). Neurologic toxicity appears to demonstrate a dose relationship; however, severe neurological toxicity has been reported rarely following treatment with standard cladribine dosing regimens.

Acute nephrotoxicity has been observed with high doses of cladribine (4 to 9 times the recommended dose for Hairy Cell Leukemia), especially when given concomitantly with other nephrotoxic agents/therapies.

DESCRIPTION

Cladribine Injection, USP (also commonly known as 2-chloro-2'-deoxy-β-D-adenosine) is a synthetic antineoplastic agent for continuous intravenous infusion. It is a clear, colorless, sterile, preservative-free, isotonic solution. Cladribine injection, USP is available in single-dose vials containing 10 mg (1 mg/mL) of cladribine, a chlorinated purine nucleoside analog. Each milliliter of cladribine injection, USP contains 1 mg of the active ingredient and 9 mg (0.15 mEq) of sodium chloride as an inactive ingredient. The solution has a pH range of 5.5 to 8.0. Phosphoric acid and/or dibasic sodium phosphate may have been added to adjust the pH to 6.3 ± 0.3.

The chemical name for cladribine is 2-chloro-6-amino-9-(2-deoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl) purine and the structure is represented below:



M.W. 291.7

CLINICAL PHARMACOLOGY

Cellular Resistance and Sensitivity

The selective toxicity of 2-chloro-2'-deoxy-β-D-adenosine towards certain normal and malignant lymphocyte and monocyte populations is based on the relative activities of deoxycytidine kinase and deoxynucleotidase. Cladribine passively crosses the cell membrane. In cells with a high ratio of deoxycytidine kinase to deoxynucleotidase, it is phosphorylated by deoxycytidine kinase to 2-chloro- 2'-deoxy-β-D-adenosine monophosphate (2-CdAMP). Since 2-chloro-2'-deoxy-β-D-adenosine is resistant to deamination by adenosine deaminase and there is little deoxynucleotide deaminase in lymphocytes and monocytes, 2-CdAMP accumulates intracellularly and is subsequently converted into the active triphosphate deoxynucleotide 2-chloro-2'-deoxy-β-D-adenosine triphosphate (2-CdATP). It is postulated that cells with high deoxycytidine kinase and low deoxynucleotidase activities will be selectively killed by 2-chloro-2'-deoxy-β-D-adenosine as toxic deoxynucleotides accumulate intracellularly.

Cells containing high concentrations of deoxynucleotides are unable to properly repair single-strand DNA breaks. The broken ends of DNA activate the enzyme poly (ADP-ribose) polymerase resulting in NAD and ATP depletion and disruption of cellular metabolism. There is evidence, also, that 2-CdATP is incorporated into the DNA of dividing cells, resulting in impairment of DNA synthesis. Thus, 2- chloro-2'-deoxy-β-D-adenosine can be distinguished from other chemotherapeutic agents affecting purine metabolism in that it is cytotoxic to both actively dividing and quiescent lymphocytes and monocytes, inhibiting both DNA synthesis and repair.

Pharmacokinetics

In a clinical investigation, 17 patients with Hairy Cell Leukemia and normal renal function were treated for 7 days with the recommended treatment regimen of cladribine injection (0.09 mg/kg/day) by continuous intravenous infusion. The mean steady-state serum concentration was estimated to be 5.7 ng/mL with an estimated systemic clearance of 663 5 mL/h/kg when cladribine was given by continuous infusion over 7 days. In Hairy Cell Leukemia patients, there does not appear to be a relationship between serum concentrations and ultimate clinical outcome.

In another study, 8 patients with hematologic malignancies received a two (2) hour infusion of cladribine injection (0.12 mg/kg). The mean end-of-infusion plasma cladribine concentration was 48 ± 19 ng/mL. For 5 of these patients, the disappearance of cladribine could be described by either a biphasic or triphasic decline. For these patients with normal renal function, the mean terminal half-life was 5.4 hours. Mean values for clearance and steady-state volume of distribution were 978 ± 422 mL/h/kg and 4.5 ± 2.8 L/kg, respectively.

Cladribine plasma concentration after intravenous administration declines multi-exponentially with an average half-life of 6.7 +/- 2.5 hours. In general, the apparent volume of distribution of cladribine is approximately 9 L/kg, indicating an extensive distribution in body tissues.

Cladribine penetrates into cerebrospinal fluid. One report indicates that concentrations are approximately 25% of those in plasma.

Cladribine is bound approximately 20% to proteins.

Except for some understanding of the mechanism of cellular toxicity, no other information is available on the metabolism of cladribine in humans. An average of 18% of the administered dose has been reported to be excreted in urine of patients with solid tumors during a 5-day continuous intravenous infusion of 3.5 - 8.1 mg/m²/day of cladribine. The effect of renal and hepatic impairment on the elimination of cladribine has not been investigated in humans.

CLINICAL STUDIES

Two single-center open label studies of cladribine injection have been conducted in patients with Hairy Cell Leukemia with evidence of active disease requiring therapy. In the study conducted at the Scripps Clinic and Research Foundation (Study A), 89 patients were treated with a single course of cladribine injection given by continuous intravenous infusion for 7 days at a dose of 0.09 mg/kg/day. In the study conducted at the M.D. Anderson Cancer Center (Study B), 35 patients were treated with a 7-day continuous intravenous infusion of cladribine injection at a comparable dose of 3.6 mg/m²/day. A complete response (CR) required clearing of the peripheral blood and bone marrow of hairy cells and recovery of the hemoglobin to 12 g/dL, platelet count to 100 x 10^9/L, and absolute neutrophil count to 1500 x 10^6/L. A good partial response (GPR) required the same hematologic parameters as a complete response, and that fewer than 5% hairy cells remain in the bone marrow. A partial response (PR) required that hairy cells in the bone marrow be decreased by at least 50% from baseline and the same response for hematologic parameters as for complete response. A pathologic relapse was defined as an increase in bone marrow hairy cells to 25% of pretreatment levels. A clinical relapse was defined as the recurrence of cytopenias, specifically, decreases in hemoglobin ≥ 2 g/dL, ANC ≥ 25% or platelet counts ≥ 50,000. Patients who met the criteria for a complete response but subsequently were found to have evidence of bone marrow hairy cells (< 25% of pretreatment levels) were reclassified as partial responses and were not considered to be complete responses with relapse.

Among patients evaluable for efficacy (N=106), using the hematologic and bone marrow response criteria described above, the complete response rates in patients treated with cladribine injection were 65% and 68% for Study A and Study B, respectively, yielding a combined complete response rate of 66%. Overall response rates (i.e., Complete plus Good Partial plus Partial Responses) were 89% and 86% in Study A and Study B, respectively, for a combined overall response rate of 88% in evaluable patients treated with cladribine injection.

Using an intent-to-treat analysis (N=123) and further requiring no evidence of splenomegaly as a criterion for CR (i.e., no palpable spleen on physical examination and ≤ 13 cm on CT scan), the complete response rates for Study A and Study B were 54% and 53%, respectively, giving a combined CR rate of 54%. The overall response rates (CR + GPR + PR) were 90% and 85%, for Studies A and B, respectively, yielding a combined overall response rate of 88%.

RESPONSE RATES TO CLADRIBINE TREATMENT IN PATIENTS WITH HAIRY CELL LEUKEMIA

	CR	Overall
Evaluable Patients N=106	66%	88%
Intent-to-treat Population N=123	54%	89%

In these studies, 60% of the patients had not received prior chemotherapy for Hairy Cell Leukemia or had undergone splenectomy as the only prior treatment and were receiving cladribine as a first-line treatment. The remaining 40% of the patients received cladribine as a second-line treatment, having been treated previously with other agents, including α-interferon and/or deoxycoformycin. The overall response rate for patients without prior chemotherapy was 92%, compared with 84% for previously treated patients. Cladribine is active in previously treated patients; however, retrospective analysis suggests that the overall response rate is decreased in patients previously treated with splenectomy or deoxycoformycin and in patients refractory to α-interferon.

OVERALL RESPONSE RATES (CR + GPR + PR) TO CLADRIBINE TREATMENT IN PATIENTS WITH HAIRY CELL LEUKEMIA

	OVERALL RESPONSE (N=123)	NR +RELAPSE
No Prior Chemotherapy	68/74 92%	6 + 4 14%
Any Prior Chemotherapy	41/49 84%	8 + 3 22%
Previous Splenectomy	32/41* 78%	9 + 1 24%
Previous Interferon	40/48 83%	8 + 3 23%
Interferon Refractory	6/11* 55%	5 + 2 64%
Previous Deoxycoformycin	3/6* 50%	3 + 1 66%

NR = No Response
* P < 0.05

After a reversible decline, normalization of peripheral blood counts (Hemoglobin > 12.0 g/dL, Platelets > 100 x 10^9/L, Absolute Neutrophil Count (ANC) > 1500 x 10^6/L) was achieved by 92% of evaluable patients. The median time to normalization of peripheral counts was 9 weeks from the start of treatment (Range: 2 to 72). The median time to normalization of Platelet Count was two weeks, the median time to normalization of ANC was 5 weeks and the median time to normalization of Hemoglobin was 8 weeks. With normalization of Platelet Count and Hemoglobin, requirements for platelet and RBC transfusions were abolished after Months 1 and 2, respectively, in those patients with complete response. Platelet recovery may be delayed in a minority of patients with severe baseline thrombocytopenia. Corresponding to normalization of ANC, a trend toward a reduced incidence of infection was seen after the third month, when compared to the months immediately preceding cladribine therapy. (see also WARNINGS, PRECAUTIONS and ADVERSE REACTIONS)

CLADRIBINE TREATMENT IN PATIENTS WITH HAIRY CELL LEUKEMIA TIME TO NORMALIZATION OF PERIPHERAL BLOOD COUNTS

Parameter	Median Time to Normalization of Count*
Platelet Count	2 weeks
Absolute Neutrophil Count	5 weeks
Hemoglobin	8 weeks
ANC, Hemoglobin and Platelet Count	9 weeks

*Day 1 = First day of infusion

For patients achieving a complete response, the median time to response (i.e., absence of hairy cells in bone marrow and peripheral blood together with normalization of peripheral blood parameters), measured from treatment start, was approximately 4 months. Since bone marrow aspiration and biopsy were frequently not performed at the time of peripheral blood normalization, the median time to complete response may actually be shorter than that which was recorded. At the time of data cut-off, the median duration of complete response was greater than 8 months and ranged to 25+ months. Among 93 responding patients, seven had shown evidence of disease progression at the time of the data cut-off. In four of these patients, disease was limited to the bone marrow without peripheral blood abnormalities (pathologic progression), while in three patients there were also peripheral blood abnormalities (clinical progression). Seven patients who did not respond to a first course of cladribine received a second course of therapy. In the five patients who had adequate follow-up, additional courses did not appear to improve their overall response.

INDICATIONS FOR USE

Cladribine Injection, USP is indicated for the treatment of active Hairy Cell Leukemia as defined by clinically significant anemia, neutropenia, thrombocytopenia or disease-related symptoms.

CONTRAINDICATIONS

Cladribine Injection, USP is contraindicated in those patients who are hypersensitive to this drug or any of its components.

WARNINGS

Due to increased risk of infection in the setting of immunosuppression with chemotherapy including cladribine, it is recommended not to administer live attenuated vaccines to patients receiving cladribine injection.

Severe bone marrow suppression, including neutropenia, anemia and thrombocytopenia, has been commonly observed in patients treated with cladribine, especially at high doses. At initiation of treatment, most patients in the clinical studies had hematologic impairment as a manifestation of active Hairy Cell Leukemia. Following treatment with cladribine, further hematologic impairment occurred before recovery of peripheral blood counts began. During the first two weeks after treatment initiation, mean Platelet Count, ANC, and Hemoglobin concentration declined and subsequently increased with normalization of mean counts by Day 12, Week 5 and Week 8, respectively. The myelosuppressive effects of cladribine were most notable during the first month following treatment. Forty-four percent (44%) of patients received transfusions with RBCs and 14% received transfusions with platelets during Month 1. Careful hematologic monitoring, especially during the first 4 to 8 weeks after treatment with cladribine injection, is recommended (see PRECAUTIONS).

Fever (T ≥ 100°F) was associated with the use of cladribine in approximately two-thirds of patients (151/196) in the first month of therapy. Virtually all of these patients were treated empirically with parenteral antibiotics. Overall, 47% (93/196) of all patients had fever in the setting of neutropenia (ANC ≤ 1000), including 62 patients (32%) with severe neutropenia (i.e., ANC ≤ 500).

In a Phase I investigational study using cladribine in high doses (4 to 9 times the recommended dose for Hairy Cell Leukemia) as part of a bone marrow transplant conditioning regimen, which also included high dose cyclophosphamide and total body irradiation, acute nephrotoxicity and delayed onset neurotoxicity were observed. Thirty-one (31) poor-risk patients with drug-resistant acute leukemia in relapse (29 cases) or non-Hodgkins Lymphoma (2 cases) received cladribine for 7 to 14 days prior to bone marrow transplantation. During infusion, 8 patients experienced gastrointestinal symptoms. While the bone marrow was initially cleared of all hematopoietic elements, including tumor cells, leukemia eventually recurred in all treated patients. Within 7 to 13 days after starting treatment with cladribine, 6 patients (19%) developed manifestations of renal dysfunction (e.g., acidosis, anuria, elevated serum creatinine, etc.) and 5 required dialysis. Several of these patients were also being treated with other medications having known nephrotoxic potential. Renal dysfunction was reversible in 2 of these patients. In the 4 patients whose renal function had not recovered at the time of death, autopsies were performed; in 2 of these, evidence of tubular damage was noted. Eleven (11) patients (35%) experienced delayed onset neurologic toxicity. In the majority, this was characterized by progressive irreversible motor weakness (paraparesis/quadriparesis), of the upper and/or lower extremities, first noted 35 to 84 days after starting high dose therapy with cladribine. Non-invasive testing (electromyography and nerve conduction studies) was consistent with demyelinating disease. Severe neurologic toxicity has also been noted with high doses of another drug in this class.

Axonal peripheral polyneuropathy was observed in a dose escalation study at the highest dose levels (approximately 4 times the recommended dose for Hairy Cell Leukemia) in patients not receiving cyclophosphamide or total body irradiation. Severe neurological toxicity has been reported rarely following treatment with standard cladribine dosing regimens.

In patients with Hairy Cell Leukemia treated with the recommended treatment regimen (0.09 mg/kg/day for 7 consecutive days), there have been no reports of nephrologic toxicities.

Serious (e.g. respiratory infection, pneumonia and viral skin infections), including fatal infections (e.g. sepsis) were reported (see ADVERSE REACTIONS).

Of the 196 Hairy Cell Leukemia patients entered in the two trials, there were 8 deaths following treatment. Of these, 6 were of infectious etiology, including 3 pneumonias, and 2 occurred in the first month following cladribine therapy. Of the 8 deaths, 6 occurred in previously treated patients who were refractory to α-interferon.

Benzyl alcohol is a constituent of the recommended diluent for the 7-day infusion solution. Benzyl alcohol has been reported to be associated with a fatal "Gasping Syndrome" in premature infants (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Pregnancy Category D

Cladribine can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Although there is no evidence of teratogenicity in humans due to cladribine, other drugs which inhibit DNA synthesis have been reported to be teratogenic in humans. Cladribine is teratogenic in animals. Advise females of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment with cladribine. If cladribine is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

Cladribine is teratogenic in mice and rabbits and consequently has the potential to cause fetal harm when administered to a pregnant woman. A significant increase in fetal variations was observed in mice receiving 1.5 mg/kg/day (4.5 mg/m²) and increased resorptions, reduced litter size and increased fetal malformations were observed when mice received 3.0 mg/kg/day (9 mg/m²). Fetal death and malformations were observed in rabbits that received 3.0 mg/kg/day (33.0 mg/m²). No fetal effects were seen in mice at 0.5 mg/kg/day (1.5 mg/m²) or in rabbits at 1.0 mg/kg/day (11.0 mg/m²).

PRECAUTIONS

General

Cladribine injection is a potent antineoplastic agent with potentially significant toxic side effects. It should be administered only under the supervision of a physician experienced with the use of cancer chemotherapeutic agents. Patients undergoing therapy should be closely observed for signs of hematologic and non-hematologic toxicity. Periodic assessment of peripheral blood counts, particularly during the first 4 to 8 weeks post-treatment, is recommended to detect the development of anemia, neutropenia and thrombocytopenia and for early detection of any potential sequelae (e.g., infection or bleeding). As with other potent chemotherapeutic agents, monitoring of renal and hepatic function is also recommended, especially in patients with underlying kidney or liver dysfunction (see WARNINGS and ADVERSE REACTIONS).

Fever was a frequently observed side effect during the first month on study. Since the majority of fevers occurred in neutropenic patients, patients should be closely monitored during the first month of treatment and empiric antibiotics should be initiated as clinically indicated. Although 69% of patients developed fevers, less than 1/3 of febrile events were associated with documented infection. Given the known myelosuppressive effects of cladribine, practitioners should carefully evaluate the risks and benefits of administering this drug to patients with active infections (see WARNINGS and ADVERSE REACTIONS).

There are inadequate data on dosing of patients with renal or hepatic insufficiency. Development of acute renal insufficiency in some patients receiving high doses of cladribine has been described. Until more information is available, caution is advised when administering the drug to patients with known or suspected renal or hepatic insufficiency (see WARNINGS).

Rare cases of tumor lysis syndrome have been reported in patients treated with cladribine with other hematologic malignancies having a high tumor burden.

Cladribine injection must be diluted in designated intravenous solutions prior to administration (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Laboratory Tests

During and following treatment, the patient's hematologic profile should be monitored regularly to determine the degree of hematopoietic suppression. In the clinical studies, following reversible declines in all cell counts, the mean Platelet Count reached 100 x 10^9/L by Day 12, the mean Absolute Neutrophil Count reached 1500 x 10^6/L by Week 5 and the mean Hemoglobin reached 12 g/dL by Week 8. After peripheral counts have normalized, bone marrow aspiration and biopsy should be performed to confirm response to treatment with cladribine. Febrile events should be investigated with appropriate laboratory and radiologic studies. Periodic assessment of renal function and hepatic function should be performed as clinically indicated.

Drug Interactions

There are no known drug interactions with cladribine injection. Caution should be exercised if cladribine injection is administered before, after, or in conjunction with other drugs known to cause immunosuppression or myelosuppression (see WARNINGS).

Carcinogenesis

No animal carcinogenicity studies have been conducted with cladribine. However, its carcinogenic potential cannot be excluded based on demonstrated genotoxicity of cladribine.

Mutagenesis

As expected for compounds in this class, the actions of cladribine yield DNA damage. In mammalian cells in culture, cladribine caused the accumulation of DNA strand breaks. Cladribine was also incorporated into DNA of human lymphoblastic leukemia cells. Cladribine was not mutagenic *in vitro* (Ames and Chinese hamster ovary cell gene mutation tests) and did not induce unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures. However, cladribine was clastogenic both *in vitro* (chromosome aberrations in Chinese hamster ovary cells) and *in vivo* (mouse bone marrow micronucleus test).

Impairment of Fertility

The effect on human fertility is unknown. When administered intravenously to Cynomolgus monkeys, cladribine has been shown to cause suppression of rapidly generating cells, including testicular cells.

M. BIOTECH LTD. U.K. UNITED KINGDOM
представник

101301

Pregnancy
Pregnancy Category D (see WARNINGS)

Nursing Mothers
It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from cladribine, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug for the mother.

Pediatric Use
Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. In a Phase I study involving patients 1-21 years old with relapsed acute leukemia, cladribine was given by continuous intravenous infusion in doses ranging from 3 to 10.7 mg/m^2/day for 5 days (one-half to twice the dose recommended in Hairy Cell Leukemia). In this study, the dose-limiting toxicity was severe myelosuppression with profound neutropenia and thrombocytopenia. At the highest dose (10.7 mg/m^2/day), 3 of 7 patients developed irreversible myelosuppression and fatal systemic bacterial or fungal infections. No unique toxicities were noted in this study[21] (see WARNINGS and ADVERSE REACTIONS).

Geriatric Use
Clinical studies of cladribine did not include sufficient numbers of subjects age 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy in elderly patients.

ADVERSE REACTIONS

Clinical Trials Experience
Adverse drug reactions reported by ≥ 1% of cladribine-treated patients with HCL noted in the HCL clinical dataset (studies K93-091 and L91-048, n=576) are shown in the table below.

Adverse Drug Reactions in ≥ 1% of Patients Treated with Cladribine in HCL Clinical Trials

System Organ Class Preferred Term	Cladribine (n=576) %
Blood and Lymphatic System Disorder (see also sections WARNINGS and PRECAUTIONS)	
Anemia	1
Febrile neutropenia	8
Psychiatric Disorders	
Anxiety	1
Insomnia	3
Nervous System Disorders	
Dizziness	6
Headache	14
Cardiac Disorders	
Tachycardia	2
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	
Breath sounds abnormal	4
Cough	7
Dyspnea*	5
Rales	1
Gastrointestinal Disorders	
Abdominal pain**	4
Constipation	4
Diarrhea	7
Flatulence	1
Nausea	22
Vomiting	9
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	
Ecchymosis	2
Hyperhidrosis	3
Petechiae	2
Pruritus	2
Rash***	16
Musculoskeletal, Connective Tissue, and Bone Disorders	
Arthralgia	3
Myalgia	6
Pain****	6
General Disorders and Administration Site Conditions (see also sections WARNINGS and PRECAUTIONS)	
Administration site reaction*****	11
Asthenia	6
Chills	2
Decreased appetite	8
Fatigue	31
Malaise	5
Muscular weakness	1
Edema peripheral	2
Pyrexia	33
Injury, Poisoning and Procedural Complications	
Contusion	1

* Dyspnea includes dyspnea, dyspnea exertional, and wheezing
** Abdominal pain includes abdominal discomfort, abdominal pain, and abdominal pain (lower and upper)
*** Rash includes erythema, rash, and rash (macular, macula-papular, papular, pruritic, pustular and erythematous)
**** Pain includes pain, back pain, chest pain, arthritis pain, bone pain, and pain in extremity
***** Administration site reaction includes administration site reaction, catheter site (cellulitis, erythema, hemorrhage, and pain), and infusion site reaction (erythema, edema, and pain)

The following safety data are based on 196 patients with Hairy Cell Leukemia: the original cohort of 124 patients plus an additional 72 patients enrolled at the same two centers after the original enrollment cutoff. In Month 1 of the Hairy Cell Leukemia clinical trials, severe neutropenia was noted in 70% of patients, fever in 69%, and infection was documented in 28%. Most non-hematologic adverse experiences were mild to moderate in severity.
Myelosuppression was frequently observed during the first month after starting treatment. Neutropenia (ANC < 500 x 10^6/L) was noted in 70% of patients, compared with 26% in whom it was present initially. Severe anemia (Hemoglobin<8.5 g/dL) developed in 37% of patients, compared with 10% initially and thrombocytopenia (Platelets < 20 x 10^9/L) developed in 12% of patients, compared to 4% in whom it was noted initially.
During the first month, 54 of 196 patients (28%) exhibited documented evidence of infection. Serious infections (e.g., septicemia, pneumonia) were reported in 6% of all patients; the remainder were mild or moderate. Several deaths were attributable to infection and/or complications related to the underlying disease. During the second month, the overall rate of documented infection was 6%; these infections were mild to moderate and no severe systemic infections were seen. After the third month, the monthly incidence of infection was either less than or equal to that of the months immediately preceding cladribine therapy.
During the first month, 11% of patients experienced severe fever (i.e., ≥ 104°F). Documented infections were noted in fewer than one-third of febrile episodes. Of the 196 patients studied, 19 were noted to have a documented infection in the month prior to treatment. In the month following treatment, there were 54 episodes of documented infection: 23 (42%) were bacterial, 11 (20%) were viral and 11 (20%) were fungal. Seven (7) of 8 documented episodes of herpes zoster occurred during the month following treatment. Fourteen (14) of 16 episodes of documented fungal infections occurred in the first two months following treatment. Virtually all of these patients were treated empirically with antibiotics (see WARNINGS and PRECAUTIONS).
Analysis of lymphocyte subsets indicates that treatment with cladribine is associated with prolonged depression of the CD4 counts. Prior to treatment, the mean CD4 count was 766/μL. The mean CD4 count nadir, which occurred 4 to 6 months following treatment, was 272/μL. Fifteen (15) months after treatment, mean CD4 counts remained below 500/μL. CD8 counts behaved similarly, though increasing counts were observed after 9 months. The clinical significance of the prolonged CD4 lymphopenia is unclear.
Another event of unknown clinical significance includes the observation of prolonged bone marrow hypocellularity. Bone marrow cellularity of < 35% was noted after 4 months in 42 of 124 patients (34%) treated in the two pivotal trials. This hypocellularity was noted as late as Day 1010. It is not known whether the hypocellularity is the result of disease related marrow fibrosis or if it is the result of cladribine toxicity. There was no apparent clinical effect on the peripheral blood counts.
The vast majority of rashes were mild. Most episodes of nausea were mild, not accompanied by vomiting, and did not require treatment with antiemetics. In patients requiring antiemetics, nausea was easily controlled, most frequently with chlorpromazine.
When used in other clinical settings the following ADRs were reported: bacteremia, cellulitis, localized infection, pneumonia, anemia, thrombocytopenia (with bleeding or petechiae), phlebitis, purpura, crepitations, localized edema and edema.
For a description of adverse reactions associated with use of high doses in non-Hairy Cell Leukemia patients, see WARNINGS.

Postmarketing Experience
The following additional adverse reactions have been reported since the drug became commercially available. These adverse reactions have been reported primarily in patients who received multiple courses of cladribine injection:
Infections and infestations: Septic shock. Opportunistic infections have occurred in the acute phase of treatment.
Blood and lymphatic system disorders: Bone marrow suppression with prolonged pancytopenia, including some reports of aplastic anemia; hemolytic anemia (including autoimmune hemolytic anemia), which was reported in patients with lymphoid malignancies, occurring within the first few weeks following treatment. Rare cases of myelodysplastic syndrome have been reported.
Immune system disorders: Hypersensitivity.
Metabolism and nutrition disorders: Tumor lysis syndrome.
Psychiatric disorders: Confusion (including disorientation).
Hepatobiliary disorders: Reversible, generally mild increases in bilirubin (uncommon) and transaminases.
Nervous System disorders: Depressed level of consciousness, neurological toxicity (including peripheral sensory neuropathy, motor neuropathy (paralysis), polyneuropathy, paraparesis); however, severe neurotoxicity has been reported rarely following treatment with standard cladribine dosing regimens.
Eye disorders: Conjunctivitis.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Pulmonary interstitial infiltrates (including lung infiltration, interstitial lung disease, pneumonitis and pulmonary fibrosis), in most cases, an infectious etiology was identified.
Skin and tissue disorders: Urticaria, hypereosinophilia, Stevens-Johnson. In isolated cases toxic epidermal necrolysis has been reported in patients who were receiving or had recently been treated with other medications (e.g., allopurinol or antibiotics) known to cause these syndromes.
Renal and urinary disorders: Renal failure (including renal failure acute, renal impairment)

OVERDOSAGE
High doses of cladribine have been associated with: irreversible neurologic toxicity (paraparesis/quadriparesis), acute nephrotoxicity, and severe bone marrow suppression resulting in neutropenia, anemia and thrombocytopenia (see WARNINGS). There is no known specific antidote to overdosage. Treatment of overdosage consists of discontinuation of cladribine, careful observation, and appropriate supportive measures. It is not known whether the drug can be removed from the circulation by dialysis or hemofiltration.

DOSAGE AND ADMINISTRATION
Usual Dose
The recommended dose and schedule of cladribine injection, USP for active Hairy Cell Leukemia is as a single course given by continuous infusion for 7 consecutive days at a dose of 0.09 mg/kg/day. Deviations from this dosage regimen are not advised. If the patient does not respond to the initial course of cladribine injection, USP for Hairy Cell Leukemia, it is unlikely that they will benefit from additional courses. Physicians should consider delaying or discontinuing the drug if neurotoxicity or renal toxicity occurs (see WARNINGS).
Specific risk factors predisposing to increased toxicity from cladribine have not been defined. In view of the known toxicities of agents of this class, it would be prudent to proceed carefully in patients with known or suspected renal insufficiency or severe bone marrow impairment of any etiology. Patients should be monitored closely for hematologic and non-hematologic toxicity (see WARNINGS and PRECAUTIONS).

Preparation and Administration of Intravenous Solutions
Cladribine injection, USP must be diluted with the designated diluent prior to administration. Since the drug product does not contain any antimicrobial preservative or bacteriostatic agent, **aseptic technique and proper environmental precautions must be observed in preparation of cladribine injection solutions.**
To prepare a single daily dose:
Cladribine injection, USP should be passed through a sterile 0.22 μm disposable hydrophilic syringe filter prior to introduction into the infusion bag, prior to each daily infusion. Add the calculated dose (0.09 mg/kg or 0.09 mL/kg) of cladribine injection, USP through the sterile filter to an infusion bag containing 500 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. Infuse continuously over 24 hours. Repeat daily for a total of 7 consecutive days. **The use of 5% dextrose as a diluent is not recommended because of increased degradation of cladribine.** Admixtures of cladribine injection, USP are chemically and physically stable for at least 24 hours at room temperature under normal room fluorescent light in Baxter Viaflex® PVC infusion containers. **Since limited compatibility data are available, adherence to the recommended diluents and infusion systems is advised.**

	Dose of Cladribine Injection, USP	Recommended Diluent	Quantity of Diluent
24-hour infusion method	1 (day) x 0.09 mg/kg	0.9% Sodium Chloride Injection, USP	500 mL

To prepare a 7-day infusion:
The 7-day infusion solution should only be prepared with Bacteriostatic 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (0.9% benzyl alcohol preserved). In order to minimize the risk of microbial contamination, both cladribine injection, USP and the diluent should be passed through a sterile 0.22 μm disposable hydrophilic syringe filter as each solution is being introduced into the infusion reservoir. First add the calculated dose of cladribine injection, USP (7 days x 0.09 mg/kg or mL/kg) to the infusion reservoir through the sterile filter. Then add a calculated amount of Bacteriostatic 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (0.9% benzyl alcohol preserved) also through the filter to bring the total volume of the solution to 100 mL. After completing solution preparation, clamp off the line, disconnect and discard the filter. Aseptically aspirate air bubbles from the reservoir as necessary using the syringe and a dry second sterile filter or a sterile vent filter assembly. Reclamp the line and discard the syringe and filter assembly. Infuse continuously over 7 days. Solutions prepared with Bacteriostatic Sodium Chloride Injection for individuals weighing more than 85 kg may have reduced preservative effectiveness due to greater dilution of the benzyl alcohol preservative. Admixtures for the 7-day infusion have demonstrated acceptable chemical and physical stability for at least 7 days in the SIMS Deltec MEDICATION CASSETTE™ Reservoir.

	Dose of Cladribine Injection, USP	Recommended Diluent	Quantity of Diluent
7-day infusion method (use sterile 0.22μ filter when preparing infusion solution)	7 (days) x 0.09 mg/kg	Bacteriostatic 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (0.9% benzyl alcohol)	q.s. to 100 mL

Since limited compatibility data are available, adherence to the recommended diluents and infusion systems is advised. Solutions containing cladribine injection, USP should not be mixed with other intravenous drugs or additives or infused simultaneously via a common intravenous line, since compatibility testing has not been performed. Preparations containing benzyl alcohol should not be used in neonates (see WARNINGS).
Care must be taken to assure the sterility of prepared solutions. Once diluted, solutions of cladribine injection, USP should be administered promptly or stored in the refrigerator (2° to 8°C) for no more than 8 hours prior to start of administration. Vials of cladribine injection, USP are for single-use only. Any unused portion should be discarded in an appropriate manner (see **Handling and Disposal**).
Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. A precipitate may occur during the exposure of cladribine injection, USP to low temperatures; it may be resolubilized by allowing the solution to warm naturally to room temperature and by shaking vigorously. **DO NOT HEAT OR MICROWAVE.**

Chemical Stability of Vials
When stored in refrigerated conditions between 2° to 8°C (36° to 46°F) protected from light, unopened vials of cladribine injection, USP are stable until the expiration date indicated on the package. Freezing does not adversely affect the solution. If freezing occurs, thaw naturally to room temperature. DO NOT heat or microwave. Once thawed, the vial of cladribine injection, USP is stable until expiry if refrigerated. DO NOT refreeze. Once diluted, solutions containing cladribine injection, USP should be administered promptly or stored in the refrigerator (2° to 8°C) for no more than 8 hours prior to administration.

Handling and Disposal
The potential hazards associated with cytotoxic agents are well established and proper precautions should be taken when handling, preparing, and administering cladribine injection, USP. The use of disposable gloves and protective garments is recommended. If cladribine injection, USP contacts the skin or mucous membranes, wash the involved surface immediately with copious amounts of water. Several guidelines on this subject have been published.[2-9] There is no general agreement that all of the procedures recommended in the guidelines are necessary or appropriate. Refer to your Institution's guidelines and all applicable state/local regulations for disposal of cytotoxic waste.

HOW SUPPLIED
Cladribine Injection, USP is supplied as a sterile, preservative-free, isotonic solution containing 10 mg (1 mg/mL) of cladribine as 10 mL filled into a single-dose clear flint glass 20 mL vial, individually boxed. **NDC 42658-010-01.**
Store refrigerated 2° to 8°C (36° to 46°F). Protect from light during storage.

REFERENCES

1. Santana VM, Mirro J, Harwood FC, *et al.* A phase I clinical trial of 2-Chloro-deoxyadenosine in pediatric patients with acute leukemia. J. Clin. Onc., 9: 416(1991).
2. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs. NIH Publication No. 83-2621. For sale by the Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington D.C. 20402.
3. AMA Council Report. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics, JAMA, March 15 (1985).
4. National Study Commission on Cytotoxic Exposure-Recommendations for Handling Cytotoxic Agents. Available from Louis P. Jeffrey, Sc.D., Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure, Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences, 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115.
5. Clinical Oncological Society of Australia: Guidelines and Recommendations for Safe Handling of Antineoplastic Agents, Med. J. Australia 1:425 (1983).
6. Jones RB, *et al.* Safe Handling of Chemotherapeutic Agents: A Report from the Mount Sinai Medical Center. Ca—A Cancer Journal for Clinicians, Sept/Oct. 258-263 (1983).
7. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic Drugs in Hospitals. Am. J. Hosp. Pharm., 42:131 (1985).
8. OSHA Work-Practice Guidelines for Personnel Dealing with Cytotoxic (antineoplastic) Drugs. Am. J. Hosp. Pharm., 43:1193 (1986).

Distributed by:
Hisun Pharmaceuticals USA, Inc.
Bridgewater, NJ 08807 USA
Manufactured in China
Issued: 12/2019

101301
представник
M. BIOTECH L.L.D.
U.K.

Hisun Pharmaceuticals USA, Inc.

Bridgewater, NJ 08807 USA

Cladribine Injection, USP

For Intravenous Infusion Only

Rx only

WARNING

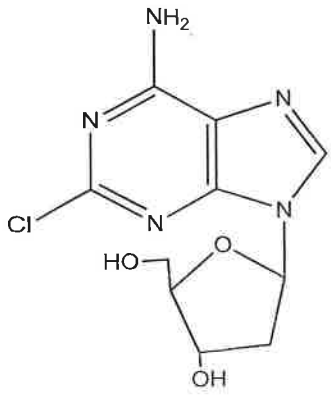
Cladribine injection should be administered under the supervision of a qualified physician experienced in the use of antineoplastic therapy. Suppression of bone marrow function should be anticipated. This is usually reversible and appears to be dose dependent. Serious neurological toxicity (including irreversible paraparesis and quadraparesis) has been reported in patients who received cladribine injection by continuous infusion at high doses (4 to 9 times the recommended dose for Hairy Cell Leukemia). Neurologic toxicity appears to demonstrate a dose relationship; however, severe neurological toxicity has been reported rarely following treatment with standard cladribine dosing regimens.

Acute nephrotoxicity has been observed with high doses of cladribine (4 to 9 times the recommended dose for Hairy Cell Leukemia), especially when given concomitantly with other nephrotoxic agents/therapies.

DESCRIPTION

Cladribine Injection, USP (also commonly known as 2-chloro-2'-deoxy-β-D-adenosine) is a synthetic antineoplastic agent for continuous intravenous infusion. It is a clear, colorless, sterile, preservative-free, isotonic solution. Cladribine injection, USP is available in single-dose vials containing 10 mg (1 mg/mL) of cladribine, a chlorinated purine nucleoside analog. Each milliliter of cladribine injection, USP contains 1 mg of the active ingredient and 9 mg (0.15 mEq) of sodium chloride as an inactive ingredient. The solution has a pH range of 5.5 to 8.0. Phosphoric acid and/or dibasic sodium phosphate may have been added to adjust the pH to 6.3 ±0.3 .

The chemical name for cladribine is 2-chloro-6-amino-9-(2-deoxy-β-D-erythropento-furanosyl) purine and the structure is represented below:



cladribine

M.W.285.7

M. BIOTECH LTD. U.K. UNITED KINGDOM
представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

CLINICAL PHARMACOLOGY

Cellular Resistance and Sensitivity

The selective toxicity of 2-chloro-2'-deoxy-β-D-adenosine towards certain normal and malignant lymphocyte and monocyte populations is based on the relative activities of deoxycytidine kinase and deoxynucleotidase. Cladribine passively crosses the cell membrane. In cells with a high ratio of deoxycytidine kinase to deoxynucleotidase, it is phosphorylated by deoxycytidine kinase to 2-chloro- 2'-deoxy-β-D-adenosine monophosphate (2-CdAMP). Since 2-chloro-2'-deoxy- β-D-adenosine is resistant to deamination by adenosine deaminase and there is little deoxynucleotide deaminase in lymphocytes and monocytes, 2-CdAMP accumulates intracellularly and is subsequently converted into the active triphosphate deoxynucleotide, 2-chloro-2'-deoxy-β-D-adenosine triphosphate (2-CdATP). It is postulated that cells with high deoxycytidine kinase and low deoxynucleotidase activities will be selectively killed by 2-chloro-2'-deoxy-β-D-adenosine as toxic deoxynucleotides accumulate intracellularly.

Cells containing high concentrations of deoxynucleotides are unable to properly repair single-strand DNA breaks. The broken ends of DNA activate the enzyme poly (ADP-ribose) polymerase resulting in NAD and ATP depletion and disruption of cellular metabolism. There is evidence, also, that 2-CdATP is incorporated into the DNA of dividing cells, resulting in impairment of DNA synthesis. Thus, 2- chloro-2'-deoxy-β-D-adenosine can be distinguished from other chemotherapeutic agents affecting purine metabolism in that it is cytotoxic to both actively dividing and quiescent lymphocytes and monocytes, inhibiting both DNA synthesis and repair.

Pharmacokinetics

In a clinical investigation, 17 patients with Hairy Cell Leukemia and normal renal function were treated for 7 days with the recommended treatment regimen of cladribine injection (0.09 mg/kg/day) by continuous intravenous infusion. The mean steady-state serum concentration was estimated to be 5.7 ng/mL with an estimated systemic clearance of 663.5 mL/h/kg when cladribine was given by continuous infusion over 7 days. In Hairy Cell Leukemia patients, there does not appear to be a relationship between serum concentrations and ultimate clinical outcome.

In another study, 8 patients with hematologic malignancies received a two (2) hour infusion of cladribine injection (0.12 mg/kg). The mean end-of-infusion plasma cladribine concentration was 48 ± 19 ng/mL. For 5 of these patients, the disappearance of cladribine could be described by either a biphasic or triphasic decline. For these patients with normal renal function, the mean terminal half-life was 5.4 hours. Mean values for clearance and steady-state volume of distribution were 978 ±422 mL/h/k g and 4.5 ±2.8 L/kg, respectively.

Cladribine plasma concentration after intravenous administration declines multi-exponentially with an average half-life of 6.7 +/- 2.5 hours. In general, the apparent volume of distribution of cladribine is approximately 9 L/kg, indicating an extensive distribution in body tissues.

Cladribine penetrates into cerebrospinal fluid. One report indicates that concentrations are approximately 25% of those in plasma.

Cladribine is bound approximately 20% to plasma proteins.

Except for some understanding of the mechanism of cellular toxicity, no other information is available on the metabolism of cladribine in humans. An average of 18% of the administered dose

УПОВНОВАЖЕНИЙ ПРЕДСТАВНИК КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ U.K. UNITED KINGDOM

has been reported to be excreted in urine of patients with solid tumors during a 5-day continuous intravenous infusion of 3.5 - 8.1 mg/m^2/day of cladribine. The effect of renal and hepatic impairment on the elimination of cladribine has not been investigated in humans.

CLINICAL STUDIES

Two single-center open label studies of cladribine injection have been conducted in patients with Hairy Cell Leukemia with evidence of active disease requiring therapy. In the study conducted at the Scripps Clinic and Research Foundation (Study A), 89 patients were treated with a single course of cladribine injection given by continuous intravenous infusion for 7 days at a dose of 0.09 mg/kg/day. In the study conducted at the M.D. Anderson Cancer Center (Study B), 35 patients were treated with a 7-day continuous intravenous infusion of cladribine injection at a comparable dose of 3.6 mg/m^2/day. A complete response (CR) required clearing of the peripheral blood and bone marrow of hairy cells and recovery of the hemoglobin to 12 g/dL, platelet count to 100 x 10^9/L, and absolute neutrophil count to 1500 x 10^6/L. A good partial response (GPR) required the same hematologic parameters as a complete response, and that fewer than 5% hairy cells remain in the bone marrow. A partial response (PR) required that hairy cells in the bone marrow be decreased by at least 50% from baseline and the same response for hematologic parameters as for complete response. A pathologic relapse was defined as an increase in bone marrow hairy cells to 25% of pretreatment levels. A clinical relapse was defined as the recurrence of cytopenias, specifically, decreases in hemoglobin $\geq$ 2 g/dL, ANC $\geq$ 25% or platelet counts $\geq$ 50,000. Patients who met the criteria for a complete response but subsequently were found to have evidence of bone marrow hairy cells (< 25% of pretreatment levels) were reclassified as partial responses and were not considered to be complete responses with relapse.

Among patients evaluable for efficacy (N=106), using the hematologic and bone marrow response criteria described above, the complete response rates in patients treated with cladribine injection were 65% and 68% for Study A and Study B, respectively, yielding a combined complete response rate of 66%. Overall response rates (i.e., Complete plus Good Partial plus Partial Responses) were 89% and 86% in Study A and Study B, respectively, for a combined overall response rate of 88% in evaluable patients treated with cladribine injection.

Using an intent-to-treat analysis (N=123) and further requiring no evidence of splenomegaly as a criterion for CR (i.e., no palpable spleen on physical examination and $\leq$ 13 cm on CT scan), the complete response rates for Study A and Study B were 54% and 53%, respectively, giving a combined CR rate of 54%. The overall response rates (CR + GPR + PR) were 90% and 85%, for Studies A and B, respectively, yielding a combined overall response rate of 89%.

RESPONSE RATES TO CLADRIBINE TREATMENT IN PATIENTS WITH HAIRY CELL LEUKEMIA

	CR	Overall
Evaluable Patients N=106	66%	88%
Intent-to-treat Population N=123	54%	89%

In these studies, 60% of the patients had not received prior chemotherapy for Hairy Cell Leukemia

представник
КАТЕРИНА ФЕЛЬКІВ
U.K. UNITED KINGDOM

or had undergone splenectomy as the only prior treatment and were receiving cladribine as a first-line treatment. The remaining 40% of the patients received cladribine as a second-line treatment, having been treated previously with other agents, including α-interferon and/or deoxycoformycin. The overall response rate for patients without prior chemotherapy was 92%, compared with 84% for previously treated patients. Cladribine is active in previously treated patients; however, retrospective analysis suggests that the overall response rate is decreased in patients previously treated with splenectomy or deoxycoformycin and in patients refractory to α-interferon.

OVERALL RESPONSE RATES (CR + GPR + PR) TO CLADRIBINE TREATMENT IN PATIENTS WITH HAIRY CELL LEUKEMIA

	OVERALL RESPONSE (N=123)	NR +RELAPSE
No Prior Chemotherapy	68/74 92%	6 + 4 14%
Any Prior Chemotherapy	41/49 84%	8 + 3 22%
Previous Splenectomy	32/41* 78%	9 + 1 24%
Previous Interferon	40/48 83%	8 + 3 23%
Interferon Refractory	6/11* 55%	5 + 2 64%
Previous Deoxycoformycin	3/6* 50%	3 + 1 66%

NR = No Response
* $P < 0.05$

After a reversible decline, normalization of peripheral blood counts (Hemoglobin >12.0 g/dL, Platelets >100 x 10^9/L, Absolute Neutrophil Count (ANC) >1500 x 10^6/L) was achieved by 92% of evaluable patients. The median time to normalization of peripheral counts was 9 weeks from the start of treatment (Range: 2 to 72). The median time to normalization of Platelet Count was two weeks, the median time to normalization of ANC was 5 weeks and the median time to normalization of Hemoglobin was 8 weeks. With normalization of Platelet Count and Hemoglobin, requirements for platelet and RBC transfusions were abolished after Months 1 and 2, respectively, in those patients with complete response. Platelet recovery may be delayed in a minority of patients with severe baseline thrombocytopenia. Corresponding to normalization of ANC, a trend toward a reduced incidence of infection was seen after the third month, when compared to the months immediately preceding cladribine therapy. (see also **WARNINGS, PRECAUTIONS** and **ADVERSE REACTIONS**)

CLADRIBINE TREATMENT IN PATIENTS WITH HAIRY CELL LEUKEMIA TIME TO NORMALIZATION OF PERIPHERAL BLOOD COUNTS

Parameter	Median Time to Normalization of Count*
Platelet Count	2 weeks
Absolute Neutrophil Count	5 weeks

Уповноважений представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
M. BIO U.K. UNITED KINGDOM

Hemoglobin	8 weeks
ANC, Hemoglobin and Platelet Count	9 weeks

*Day 1 = First day of infusion

For patients achieving a complete response, the median time to response (i.e., absence of hairy cells in bone marrow and peripheral blood together with normalization of peripheral blood parameters), measured from treatment start, was approximately 4 months. Since bone marrow aspiration and biopsy were frequently not performed at the time of peripheral blood normalization, the median time to complete response may actually be shorter than that which was recorded. At the time of data cut-off, the median duration of complete response was greater than 8 months and ranged to 25+ months. Among 93 responding patients, seven had shown evidence of disease progression at the time of the data cut-off. In four of these patients, disease was limited to the bone marrow without peripheral blood abnormalities (pathologic progression), while in three patients there were also peripheral blood abnormalities (clinical progression). Seven patients who did not respond to a first course of cladribine received a second course of therapy. In the five patients who had adequate follow-up, additional courses did not appear to improve their overall response.

INDICATIONS FOR USE

Cladribine Injection, USP is indicated for the treatment of active Hairy Cell Leukemia as defined by clinically significant anemia, neutropenia, thrombocytopenia or disease-related symptoms.

CONTRAINDICATIONS

Cladribine Injection, USP is contraindicated in those patients who are hypersensitive to this drug or any of its components.

WARNINGS

Due to increased risk of infection in the setting of immunosuppression with chemotherapy including cladribine, it is recommended not to administer live attenuated vaccines to patients receiving cladribine injection.

Severe bone marrow suppression, including neutropenia, anemia and thrombocytopenia, has been commonly observed in patients treated with cladribine, especially at high doses. At initiation of treatment, most patients in the clinical studies had hematologic impairment as a manifestation of active Hairy Cell Leukemia. Following treatment with cladribine, further hematologic impairment occurred before recovery of peripheral blood counts began. During the first two weeks after treatment initiation, mean Platelet Count, ANC, and Hemoglobin concentration declined and subsequently increased with normalization of mean counts by Day 12, Week 5 and Week 8, respectively. The myelosuppressive effects of cladribine were most notable during the first month following treatment. Forty-four percent (44%) of patients received transfusions with RBCs and 14% received transfusions with platelets during Month 1. Careful hematologic monitoring, especially during the first 4 to 8 weeks after treatment with cladribine injection, is recommended (see **PRECAUTIONS**).

Fever (T $\geq$ 100°F) was associated with the use of cladribine in approximately two-thirds of patients (131/196) in the first month of therapy. Virtually all of these patients were treated empirically with

уповноважений представник КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ U.K. UNITED KINGDOM

parenteral antibiotics. Overall, 47% (93/196) of all patients had fever in the setting of neutropenia (ANC ≤ 1000), including 62 patients (32%) with severe neutropenia (i.e., ANC ≤ 500).

In a Phase I investigational study using cladribine in high doses (4 to 9 times the recommended dose for Hairy Cell Leukemia) as part of a bone marrow transplant conditioning regimen, which also included high dose cyclophosphamide and total body irradiation, acute nephrotoxicity and delayed onset neurotoxicity were observed. Thirty-one (31) poor-risk patients with drug-resistant acute leukemia in relapse (29 cases) or non-Hodgkins Lymphoma (2 cases) received cladribine for 7 to 14 days prior to bone marrow transplantation. During infusion, 8 patients experienced gastrointestinal symptoms. While the bone marrow was initially cleared of all hematopoietic elements, including tumor cells, leukemia eventually recurred in all treated patients. Within 7 to 13 days after starting treatment with cladribine, 6 patients (19%) developed manifestations of renal dysfunction (e.g., acidosis, anuria, elevated serum creatinine, etc.) and 5 required dialysis. Several of these patients were also being treated with other medications having known nephrotoxic potential. Renal dysfunction was reversible in 2 of these patients. In the 4 patients whose renal function had not recovered at the time of death, autopsies were performed; in 2 of these, evidence of tubular damage was noted. Eleven (11) patients (35%) experienced delayed onset neurologic toxicity. In the majority, this was characterized by progressive irreversible motor weakness (paraparesis/quadriparesis), of the upper and/or lower extremities, first noted 35 to 84 days after starting high dose therapy with cladribine. Non-invasive testing (electromyography and nerve conduction studies) was consistent with demyelinating disease. Severe neurologic toxicity has also been noted with high doses of another drug in this class.

Axonal peripheral polyneuropathy was observed in a dose escalation study at the highest dose levels (approximately 4 times the recommended dose for Hairy Cell Leukemia) in patients not receiving cyclophosphamide or total body irradiation. Severe neurological toxicity has been reported rarely following treatment with standard cladribine dosing regimens.

In patients with Hairy Cell Leukemia treated with the recommended treatment regimen (0.09 mg/kg/day for 7 consecutive days), there have been no reports of nephrologic toxicities.

Serious (e.g. respiratory infection, pneumonia and viral skin infections), including fatal infections (e.g. sepsis) were reported (see **ADVERSE REACTIONS**).

Of the 196 Hairy Cell Leukemia patients entered in the two trials, there were 8 deaths following treatment. Of these, 6 were of infectious etiology, including 3 pneumonias, and 2 occurred in the first month following cladribine therapy. Of the 8 deaths, 6 occurred in previously treated patients who were refractory to α-interferon.

Benzyl alcohol is a constituent of the recommended diluent for the 7-day infusion solution. Benzyl alcohol has been reported to be associated with a fatal "Gasping Syndrome" in premature infants (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Pregnancy Category D

Cladribine can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Although there is no evidence of teratogenicity in humans due to cladribine, other drugs which inhibit DNA synthesis have been reported to be teratogenic in humans. Cladribine is teratogenic in animals. Advise females of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment with cladribine. If cladribine is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking

Уповноважений представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
U.K.
UNITED KINGDOM

this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

Cladribine is teratogenic in mice and rabbits and consequently has the potential to cause fetal harm when administered to a pregnant woman. A significant increase in fetal variations was observed in mice receiving 1.5 mg/kg/day (4.5 mg/m^2) and increased resorptions, reduced litter size and increased fetal malformations were observed when mice received 3.0 mg/kg/day (9 mg/m^2). Fetal death and malformations were observed in rabbits that received 3.0 mg/kg/day (33.0 mg/m^2). No fetal effects were seen in mice at 0.5 mg/kg/day (1.5 mg/m^2) or in rabbits at 1.0 mg/kg/day (11.0 mg/m^2).

PRECAUTIONS

General

Cladribine injection is a potent antineoplastic agent with potentially significant toxic side effects. It should be administered only under the supervision of a physician experienced with the use of cancer chemotherapeutic agents. Patients undergoing therapy should be closely observed for signs of hematologic and non-hematologic toxicity. Periodic assessment of peripheral blood counts, particularly during the first 4 to 8 weeks post-treatment, is recommended to detect the development of anemia, neutropenia and thrombocytopenia and for early detection of any potential sequelae (e.g., infection or bleeding). As with other potent chemotherapeutic agents, monitoring of renal and hepatic function is also recommended, especially in patients with underlying kidney or liver dysfunction (see **WARNINGS** and **ADVERSE REACTIONS**).

Fever was a frequently observed side effect during the first month on study. Since the majority of fevers occurred in neutropenic patients, patients should be closely monitored during the first month of treatment and empiric antibiotics should be initiated as clinically indicated. Although 69% of patients developed fevers, less than 1/3 of febrile events were associated with documented infection. Given the known myelosuppressive effects of cladribine, practitioners should carefully evaluate the risks and benefits of administering this drug to patients with active infections (see **WARNINGS** and **ADVERSE REACTIONS**).

There are inadequate data on dosing of patients with renal or hepatic insufficiency. Development of acute renal insufficiency in some patients receiving high doses of cladribine has been described. Until more information is available, caution is advised when administering the drug to patients with known or suspected renal or hepatic insufficiency (see **WARNINGS**).

Rare cases of tumor lysis syndrome have been reported in patients treated with cladribine with other hematologic malignancies having a high tumor burden.

Cladribine injection must be diluted in designated intravenous solutions prior to administration (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Laboratory Tests

During and following treatment, the patient's hematologic profile should be monitored regularly to determine the degree of hematopoietic suppression. In the clinical studies, following reversible declines in all cell counts, the mean Platelet Count reached 100 x 10^9/L by Day 12, the mean Absolute Neutrophil Count reached 1500 x 10^6/L by Week 5 and the mean Hemoglobin reached 12 g/dL by Week 8. After peripheral counts have normalized, bone marrow aspiration and biopsy

уповноважений представник
КАТЕРИНА ФЕДЬК
M. BIOTECH LTD U.K. UNITED KINGDOM

should be performed to confirm response to treatment with cladribine. Febrile events should be investigated with appropriate laboratory and radiologic studies. Periodic assessment of renal function and hepatic function should be performed as clinically indicated.

Drug Interactions

There are no known drug interactions with cladribine injection. Caution should be exercised if cladribine injection is administered before, after, or in conjunction with other drugs known to cause immunosuppression or myelosuppression (see **WARNINGS**).

Carcinogenesis

No animal carcinogenicity studies have been conducted with cladribine. However, its carcinogenic potential cannot be excluded based on demonstrated genotoxicity of cladribine.

Mutagenesis

As expected for compounds in this class, the actions of cladribine yield DNA damage. In mammalian cells in culture, cladribine caused the accumulation of DNA strand breaks. Cladribine was also incorporated into DNA of human lymphoblastic leukemia cells. Cladribine was not mutagenic *in vitro* (Ames and Chinese hamster ovary cell gene mutation tests) and did not induce unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures. However, cladribine was clastogenic both *in vitro* (chromosome aberrations in Chinese hamster ovary cells) and *in vivo* (mouse bone marrow micronucleus test).

Impairment of Fertility

The effect on human fertility is unknown. When administered intravenously to Cynomolgus monkeys, cladribine has been shown to cause suppression of rapidly generating cells, including testicular cells.

Pregnancy

Pregnancy Category D (see **WARNINGS**).

Nursing Mothers

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from cladribine, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug for the mother.

Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. In a Phase I study involving patients 1-21 years old with relapsed acute leukemia, cladribine was given by continuous intravenous infusion in doses ranging from 3 to 10.7 mg/m^2/day for 5 days (one-half to twice the dose recommended in Hairy Cell Leukemia). In this study, the dose-limiting toxicity was severe myelosuppression with profound neutropenia and thrombocytopenia. At the highest dose (10.7 mg/m^2/day), 3 of 7 patients developed irreversible myelosuppression and fatal systemic bacterial or

Уповноважений представник КАТЕРИНА ФЕДОРЧ
U.K. UNITED KINGDO

fungal infections. No unique toxicities were noted in this study[1] (see **WARNINGS** and **ADVERSE REACTIONS**).

Geriatric Use

Clinical studies of cladribine did not include sufficient numbers of subjects age 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy in elderly patients.

ADVERSE REACTIONS

Clinical Trials Experience

Adverse drug reactions reported by ≥ 1% of cladribine-treated patients with HCL noted in the HCL clinical dataset (studies K90-091 and L91-048, n=576) are shown in the table below.

Adverse Drug Reactions in ≥ 1% of Patients Treated with Cladribine in HCL Clinical Trials

System Organ Class Preferred Term	**Cladribine (n=576) %**
Blood and Lymphatic System Disorder (see also sections **WARNINGS** and **PRECAUTIONS**)	
Anemia	1
Febrile neutropenia	8
Psychiatric Disorders	
Anxiety	1
Insomnia	3
Nervous System Disorders	
Dizziness	6
Headache	14
Cardiac Disorders	
Tachycardia	2
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	
Breath sounds abnormal	4
Cough	7
Dyspnea*	5
Rales	1
Gastrointestinal Disorders	
Abdominal pain**	4
Constipation	4
Diarrhea	7
Flatulence	1
Nausea	22
Vomiting	9
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	
Ecchymosis	2

Уполномоченный представитель
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
U.K. UNITED KINGDOM

Hyperhidrosis	3
Petechiae	2
Pruritus	2
Rash***	16
Musculoskeletal, Connective Tissue, and Bone Disorders	
Arthralgia	3
Myalgia	6
Pain****	6
General Disorders and Administration Site Conditions (see also sections **WARNINGS** and **PRECAUTIONS)**	
Administration site reaction*****	11
Asthenia	6
Chills	2
Decreased appetite	8
Fatigue	31
Malaise	5
Muscular weakness	1
Edema peripheral	2
Pyrexia	33
Injury, Poisoning and Procedural Complications	
Contusion	1

* Dyspnea includes dyspnea, dyspnea exertional, and wheezing

** Abdominal pain includes abdominal discomfort, abdominal pain, and abdominal pain (lower and upper)

*** Rash includes erythema, rash, and rash (macular, macula-papular, papular, pruritic, pustular and erythematous)

**** Pain includes pain, back pain, chest pain, arthritis pain, bone pain, and pain in extremity

***** Administration site reaction includes administration site reaction, catheter site (cellulitis, erythema, hemorrhage, and pain), and infusion site reaction (erythema, edema, and pain)

The following safety data are based on 196 patients with Hairy Cell Leukemia: the original cohort of 124 patients plus an additional 72 patients enrolled at the same two centers after the original enrollment cutoff. In Month 1 of the Hairy Cell Leukemia clinical trials, severe neutropenia was noted in 70% of patients, fever in 69%, and infection was documented in 28%. Most non-hematologic adverse experiences were mild to moderate in severity.

Myelosuppression was frequently observed during the first month after starting treatment. Neutropenia (ANC < 500 x 10^6/L) was noted in 70% of patients, compared with 26% in whom it was present initially. Severe anemia (Hemoglobin<8.5 g/dL) developed in 37% of patients, compared with 10% initially and thrombocytopenia (Platelets < 20 x 10^9/L) developed in 12% of patients, compared to 4% in whom it was noted initially.

During the first month, 54 of 196 patients (28%) exhibited documented evidence of infection. Serious infections (e.g., septicemia, pneumonia) were reported in 6% of all patients; the remainder were mild or moderate. Several deaths were attributable to infection and/or complications related to the underlying disease. During the second month, the overall rate of documented infection was 6%; these infections were mild to moderate and no severe systemic infections were seen. After the third month, the monthly incidence of infection was either less than or equal to that of the months

представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
U.K.
UNITED KINGDO

immediately preceding cladribine therapy.

During the first month, 11% of patients experienced severe fever (i.e., ≥ 104˚F). Documented infections were noted in fewer than one-third of febrile episodes. Of the 196 patients studied, 19 were noted to have a documented infection in the month prior to treatment. In the month following treatment, there were 54 episodes of documented infection: 23 (42%) were bacterial, 11 (20%) were viral and 11 (20%) were fungal. Seven (7) of 8 documented episodes of herpes zoster occurred during the month following treatment. Fourteen (14) of 16 episodes of documented fungal infections occurred in the first two months following treatment. Virtually all of these patients were treated empirically with antibiotics (see **WARNINGS** and **PRECAUTIONS**).

Analysis of lymphocyte subsets indicates that treatment with cladribine is associated with prolonged depression of the CD4 counts. Prior to treatment, the mean CD4 count was 766/μL. The mean CD4 count nadir, which occurred 4 to 6 months following treatment, was 272/μL. Fifteen (15) months after treatment, mean CD4 counts remained below 500/μL. CD8 counts behaved similarly, though increasing counts were observed after 9 months. The clinical significance of the prolonged CD4 lymphopenia is unclear.

Another event of unknown clinical significance includes the observation of prolonged bone marrow hypocellularity. Bone marrow cellularity of < 35% was noted after 4 months in 42 of 124 patients (34%) treated in the two pivotal trials. This hypocellularity was noted as late as Day 1010. It is not known whether the hypocellularity is the result of disease related marrow fibrosis or if it is the result of cladribine toxicity. There was no apparent clinical effect on the peripheral blood counts.

The vast majority of rashes were mild. Most episodes of nausea were mild, not accompanied by vomiting, and did not require treatment with antiemetics. In patients requiring antiemetics, nausea was easily controlled, most frequently with chlorpromazine.

When used in other clinical settings the following ADRs were reported: bacteremia, cellulitis, localized infection, pneumonia, anemia, thrombocytopenia (with bleeding or petechiae), phlebitis, purpura, crepitations, localized edema and edema.

For a description of adverse reactions associated with use of high doses in non-Hairy Cell Leukemia patients, see **WARNINGS**.

Postmarketing Experience

The following additional adverse reactions have been reported since the drug became commercially available. These adverse reactions have been reported primarily in patients who received multiple courses of cladribine injection:

Infections and infestations: Septic shock. Opportunistic infections have occurred in the acute phase of treatment.

Blood and lymphatic system disorders: Bone marrow suppression with prolonged pancytopenia, including some reports of aplastic anemia; hemolytic anemia (including autoimmune hemolytic anemia), which was reported in patients with lymphoid malignancies, occurring within the first few weeks following treatment. Rare cases of myelodysplastic syndrome have been reported.

Immune system disorders: Hypersensitivity.

Metabolism and nutrition disorders: Tumor lysis syndrome.

M. BIO U.K. UNITED KINGDOM
Уповноважений представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

Psychiatric disorders: Confusion (including disorientation).

Hepatobiliary disorders: Reversible, generally mild increases in bilirubin (uncommon) and transaminases.

Nervous System disorders: Depressed level of consciousness, neurological toxicity (including peripheral sensory neuropathy, motor neuropathy (paralysis), polyneuropathy, paraparesis); however, severe neurotoxicity has been reported rarely following treatment with standard cladribine dosing regimens.

Eye disorders: Conjunctivitis.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Pulmonary interstitial infiltrates (including lung infiltration, interstitial lung disease, pneumonitis and pulmonary fibrosis); in most cases, an infectious etiology was identified.

Skin and tissue disorders: Urticaria, hypereosinophilia; Stevens-Johnson. In isolated cases toxic epidermal necrolysis has been reported in patients who were receiving or had recently been treated with other medications (e.g., allopurinol or antibiotics) known to cause these syndromes.

Renal and urinary disorders: Renal failure (including renal failure acute, renal impairment).

OVERDOSAGE

High doses of cladribine have been associated with: irreversible neurologic toxicity (paraparesis/quadriparesis), acute nephrotoxicity, and severe bone marrow suppression resulting in neutropenia, anemia and thrombocytopenia (see **WARNINGS**). There is no known specific antidote to overdosage. Treatment of overdosage consists of discontinuation of cladribine, careful observation, and appropriate supportive measures. It is not known whether the drug can be removed from the circulation by dialysis or hemofiltration.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Usual Dose

The recommended dose and schedule of cladribine injection, USP for active Hairy Cell Leukemia is as a single course given by continuous infusion for 7 consecutive days at a dose of 0.09 mg/kg/day. Deviations from this dosage regimen are not advised. If the patient does not respond to the initial course of cladribine injection, USP for Hairy Cell Leukemia, it is unlikely that they will benefit from additional courses. Physicians should consider delaying or discontinuing the drug if neurotoxicity or renal toxicity occurs (see **WARNINGS**).

Specific risk factors predisposing to increased toxicity from cladribine have not been defined. In view of the known toxicities of agents of this class, it would be prudent to proceed carefully in patients with known or suspected renal insufficiency or severe bone marrow impairment of any etiology. Patients should be monitored closely for hematologic and non-hematologic toxicity (see **WARNINGS** and **PRECAUTIONS**).

Preparation and Administration of Intravenous Solutions

Cladribine injection, USP must be diluted with the designated diluent prior to administration. Since

Уповноважений представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
U.K.
UNITED KINGDOM

the drug product does not contain any antimicrobial preservative or bacteriostatic agent, **aseptic technique and proper environmental precautions must be observed in preparation of cladribine injection solutions.**

To prepare a single daily dose:

Cladribine injection, USP should be passed through a sterile 0.22 µm disposable hydrophilic syringe filter prior to introduction into the infusion bag, prior to each daily infusion. Add the calculated dose (0.09 mg/kg or 0.09 mL/kg) of cladribine injection, USP through the sterile filter to an infusion bag containing 500 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. Infuse continuously over 24 hours. Repeat daily for a total of 7 consecutive days. **The use of 5% dextrose as a diluent is not recommended because of increased degradation of cladribine.** Admixtures of cladribine injection, USP are chemically and physically stable for at least 24 hours at room temperature under normal room fluorescent light in Baxter Viaflex® PVC infusion containers. **Since limited compatibility data are available, adherence to the recommended diluents and infusion systems is advised.**

	Dose of Cladribine Injection, USP	Recommended Diluent	Quantity of Diluent
24-hour infusion method	1 (day) x 0.09 mg/kg	0.9% Sodium Chloride Injection, USP	500 mL

To prepare a 7-day infusion:

The 7-day infusion solution should only be prepared with Bacteriostatic 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (0.9% benzyl alcohol preserved). In order to minimize the risk of microbial contamination, both cladribine injection, USP and the diluent should be passed through a sterile 0.22 µm disposable hydrophilic syringe filter as each solution is being introduced into the infusion reservoir. First add the calculated dose of cladribine injection, USP (7 days x 0.09 mg/kg or mL/kg) to the infusion reservoir through the sterile filter.

Then add a calculated amount of Bacteriostatic 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (0.9% benzyl alcohol preserved) also through the filter to bring the total volume of the solution to 100 mL. After completing solution preparation, clamp off the line, disconnect and discard the filter. Aseptically aspirate air bubbles from the reservoir as necessary using the syringe and a dry second sterile filter or a sterile vent filter assembly. Reclamp the line and discard the syringe and filter assembly. Infuse continuously over 7 days. Solutions prepared with Bacteriostatic Sodium Chloride Injection for individuals weighing more than 85 kg may have reduced preservative effectiveness due to greater dilution of the benzyl alcohol preservative. Admixtures for the 7-day infusion have demonstrated acceptable chemical and physical stability for at least 7 days in the SIMS Deltec MEDICATION CASSETTE™ Reservoir.

	Dose of Cladribine Injection, USP	Recommended Diluent	Quantity of Diluent
7-day infusion method (use sterile 0.22µ filter when preparing infusion solution)	7 (days) x 0.09 mg/kg	Bacteriostatic 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (0.9% benzyl alcohol)	q.s. to 100 mL

Уповноважений представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
U.K.
UNITED KINGDOM

Since limited compatibility data are available, adherence to the recommended diluents and infusion systems is advised. Solutions containing cladribine injection, USP should not be mixed with other intravenous drugs or additives or infused simultaneously via a common intravenous line, since compatibility testing has not been performed. Preparations containing benzyl alcohol should not be used in neonates (see **WARNINGS**).

Care must be taken to assure the sterility of prepared solutions. Once diluted, solutions of cladribine injection, USP should be administered promptly or stored in the refrigerator (2° to 8°C) for no more than 8 hours prior to start of administration. Vials of cladribine injection, USP are for single-use only. Any unused portion should be discarded in an appropriate manner (see **Handling and Disposal**).

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. A precipitate may occur during the exposure of cladribine injection, USP to low temperatures; it may be resolubilized by allowing the solution to warm naturally to room temperature and by shaking vigorously. **DO NOT HEAT OR MICROWAVE.**

Chemical Stability of Vials

When stored in refrigerated conditions between 2° to 8°C (36° to 46°F) protected from light, unopened vials of cladribine injection, USP are stable until the expiration date indicated on the package. Freezing does not adversely affect the solution. If freezing occurs, thaw naturally to room temperature. DO NOT heat or microwave. Once thawed, the vial of cladribine injection, USP is stable until expiry if refrigerated. DO NOT refreeze. Once diluted, solutions containing cladribine injection, USP should be administered promptly or stored in the refrigerator (2° to 8°C) for no more than 8 hours prior to administration.

Handling and Disposal

The potential hazards associated with cytotoxic agents are well established and proper precautions should be taken when handling, preparing, and administering cladribine injection, USP. The use of disposable gloves and protective garments is recommended. If cladribine injection, USP contacts the skin or mucous membranes, wash the involved surface immediately with copious amounts of water. Several guidelines on this subject have been published.[2-8] There is no general agreement that all of the procedures recommended in the guidelines are necessary or appropriate. Refer to your Institution's guidelines and all applicable state/local regulations for disposal of cytotoxic waste.

HOW SUPPLIED

Cladribine Injection, USP is supplied as a sterile, preservative-free, isotonic solution containing 10 mg (1 mg/mL) of cladribine as 10 mL filled into a single-dose clear flint glass 20 mL vial, individually boxed. **NDC 42658-010-01.**

Store refrigerated 2° to 8°C (36° to 46°F). Protect from light during storage.

REFERENCES

Уповноважений представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
M.BIO U.K. UNITED KINGDOM

1. Santana VM, Mirro J, Harwood FC, *et al*: A phase I clinical trial of 2-Chloro-deoxyadenosine in pediatric patients with acute leukemia. J. Clin. Onc., **9**: 416(1991).

2. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs. NIH Publication No. 83-2621. For sale by the Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington D.C. 20402.

3. AMA Council Report. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics, JAMA, March 15 (1985).

4. National Study Commission on Cytotoxic Exposure-Recommendations for Handling Cytotoxic Agents. Available from Louis P. Jeffrey, Sc.D., Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure, Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences, 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115.

5. Clinical Oncological Society of Australia: Guidelines and Recommendations for Safe Handling of Antineoplastic Agents, Med. J. Australia **1**:425 (1983).

6. Jones RB, *et al*. Safe Handling of Chemotherapeutic Agents: A Report from the Mount Sinai Medical Center. Ca—A Cancer Journal for Clinicians, Sept/Oct. 258-263 (1983).

7. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic Drugs in Hospitals. Am. J. Hosp. Pharm., **42**:131 (1985).

8. OSHA Work-Practice Guidelines for Personnel Dealing with Cytotoxic (antineoplastic) Drugs. Am. J. Hosp. Pharm., **43**:1193 (1986).

Distributed by:
Hisun Pharmaceuticals USA, Inc.
Bridgewater, NJ 08807 USA
Manufactured in China
Issued: 12/2019

