

لودرین[®] ۱۰

کلادرین

محلول غلیظ برای تهیه محلول جهت انفوزیون

پیش از شروع مصرف این دارو محتوای دفترچه
راهنما را به دقت مطالعه کنید.

پیش از شروع مصرف لودریبین® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع ترین سوالات در مورد داروی لودریبین® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این برگه راهنما نیامده است، می توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این برگه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای کسب اطلاعات بیشتر می توانید به وب سایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com بخش راهنمای بیماران مراجعه فرمایید.

لودریبین® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟



نام اختصاصی داروی شما لودریبین® و نام ژنریک آن کلادریبین است. لودریبین® به دسته‌ای از داروهای ضد سرطان به نام «آنتی متابولیت‌ها» تعلق داشته که با ایجاد اختلال در رشد سلول‌های سرطانی، از گسترش آنها در بدن جلوگیری می‌کند.

لودریبین® در دوز ۱۰ میلی‌گرم در ۱۰ میلی‌لیتر موجود می‌باشد.

هر یک میلی‌لیتر از محلول غلیظ لودریبین® حاوی ۱ میلی‌گرم کلادریبین است.

مواد جانبی: در ساخت این فرآورده از سدیم کلراید، و فسفریک اسید (جهت تنظیم pH محلول) استفاده شده است.

لودریبین® در چه مواردی تجویز می شود؟



لودریبین® به تنهایی و یا همراه با داروهای دیگر در درمان نوع خاصی از سرطان خون به نام لوکمی hairy cell تجویز می شود.

چه افرادی نباید لودریبین® را دریافت کنند؟



لودریبین® در افرادی که در گذشته سابقه واکنش حساسیتی جدی به کلادریبین یا سایر مواد جانبی موجود در فرآورده داشته‌اند، نباید تجویز شود.

قبل از دریافت داروی لودریبین® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟



- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به کلادریبین یا سایر اجزای سازنده داروی لودریبین® داشته‌اید؛
- اگر باردار هستید و یا احتمال می‌دهید که باردار باشید. مصرف این دارو می‌تواند موجب آسیب به جنین شود.
- اگر به نوزاد خود شیر می‌دهید و یا قصد این کار را دارید؛
- اگر به بیماری‌های کبدی مبتلا هستید؛
- اگر به بیماری‌های کلیوی مبتلا هستید؛
- اگر به بیماری‌های مرتبط با مغز استخوان مبتلا هستید؛

- اگر در حال مصرف داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی نظیر کورتون ها، سایر داروهای ضد سرطان و یا داروهای مورد استفاده در جلوگیری از رد پیوند اعضا هستید؛
- اگر در گذشته سابقه حملات نقرس داشته‌اید؛
- اگر در گذشته سابقه سنگ‌های کلیوی داشته‌اید؛
- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل های گیاهی، یا ویتامین ها هستید؛
- اگر سابقه حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ، و یا هر ماده دیگری دارید؛

ایمنی مصرف لودریبین® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟



مطالعات کافی در زمینه ایمنی مصرف لودریبین® در دوران بارداری و شیردهی وجود ندارد.

در صورتی که باردار هستید، استفاده از داروی لودریبین® برای شما توصیه نمی‌شود. همچنین اگر در سنین باروری قرار دارید، توصیه می‌شود از دو روش همزمان جهت پیشگیری از بارداری استفاده کنید. چنانچه علیرغم آنچه گفته شد باردار شدید، فوراً پزشک خود را آگاه کنید.

داروی لودریبین® احتمالاً وارد شیر مادر می‌شود؛ لذا مصرف آن در طی شیردهی توصیه نمی‌شود.

نپا آیا لودریبین® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی، و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. زیرا لودریبین® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود. از جمله این‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

مصرف همزمان کلوزاپین با لودریبین® می‌تواند موجب افزایش عوارض جانبی کلوزاپین گردد.

مصرف همزمان ترکیبات دارای اکیناسه با لودریبین® موجب کاهش اثر لودریبین® می‌شود.

مصرف همزمان داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی مانند تاکرولیموس و پیمکرولیموس با لودریبین® می تواند موجب افزایش عوارض جانبی لودریبین® گردد.

مصرف همزمان واکسن های زنده با لودریبین® می تواند موجب افزایش عوارض جانبی و احتمال ریسک عفونت با این واکسن ها گردد.

لودریبین® چگونه تجویز می شود؟



لودریبین® در بیمارستان یا مراکز درمانی ویژه توسط اعضای کادر درمان برای شما تجویز می شود. محلول غلیظ لودریبین® توسط سرم نرمال سالین رقیق شده و بطور آهسته به مدت ۷ روز پیاپی داخل رگ (داخل وریدی) تزریق می گردد.

پزشک معالج تعیین خواهد کرد که شما چند دوره درمانی هفت روزه از لودریبین® و با چه فواصل زمانی نیاز است که دریافت نمایید.

در صورتی که در طی زمان تزریق دچار احساس سوزش، درد و تورم در محل تزریق شدید، پرستار خود را مطلع سازید. هم چنین چنان چه مقداری از دارو بر روی پوست شما نشت کرد، محل را با آب و صابون خوب بشوید.

طبق صلاحدید پزشک معالج، ممکن است همزمان با لودریبین® داروهای دیگری نیز جهت پیشگیری از عوارض جانبی دریافت نمایید.

دوز لودریبین® جهت درمان چقدر است؟



دوز دارو بسته به نوع بیماری، سطح بدن و شرایط زمینه‌ای شما متفاوت است. پزشک معالج شما سطح بدنتان را (m^2) بر اساس قد و وزن محاسبه کرده و دوز لودریبین® لازم را برایتان تجویز خواهد کرد.

فواصل تجویز و طول دوره درمان با لودریبین® چگونه است؟



فواصل مصرف دارو بسته به نتایج آزمایش‌ها، وضعیت عمومی و میزان پاسخ شما به درمان، ممکن است تغییر کند. فواصل تجویز دارو توسط پزشک تعیین می‌شود.

دوز معمول لودریبین® در درمان لوکمی hairy cell بصورت 0.09 mg/kg/m^2 تزریق مداوم وریدی ۷ روزه برای یک دوره شیمی درمانی می باشد. انتخاب دوز تجویزی، طول دوره درمان و تعداد سیکل های درمانی با داروی لودریبین® بسته به نوع بیماری، شرایط زمینه ای و میزان پاسخ به درمان متفاوت است.

در صورت بروز عوارض جانبی جدی در طی مدت دریافت دارو، ممکن است پزشک شما تصمیم بگیرد که درمان را متوقف سازد و یا اینکه زمان یا دوز آن را تغییر دهد.

هشدار برای اعضای کادر درمان:



با توجه به رژیم درمانی بیمار، مقدار محاسبه شده ی دارو از داخل ویال کشیده شده و محلول باقیمانده دور ریخته شود.

برای انتقال محتویات ویال لودریبین به داخل محلول انفوزیون از فیلتر سرسرنگی هیدروفیلیک استفاده شود.

توصیه می شود که رقیق سازی با محلول قابل تزریق سدیم کلرید ۰/۹ درصد صورت گیرد. از رقیق سازی فرآورده با محلول دکستروز ۵ درصد خودداری شود.

در صورت مصرف بیش از حد لودریبین® چه باید کرد؟



از آنجایی که داروی لودریبین® تحت نظارت پزشک برای شما تجویز می‌شود، احتمال کمی وجود دارد که به اشتباه، دوز بیشتری از دارو به شما تزریق شود.

چنانچه لودریبین® بیشتر از دوزهای درمانی مناسب به شما تزریق شد، بلافاصله پزشک خود را در جریان بگذارید. در این شرایط پزشک درمان را متوقف کرده و ارزیابی‌های بالینی و آزمایشگاهی مناسب را انجام می‌دهد. در صورت لزوم ممکن است درمان علامتی برای شما انجام گیرد.

در طی مصرف لودریبین® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟



- لودریبین® می‌تواند موجب کاهش تعداد سلول‌های خونی شود؛ به همین جهت انجام منظم آزمایش خون جهت ادامه درمان ضروری است.

- از آنجایی که لودریبین® می‌تواند موجب کاهش سلول‌های خونی که بدن را در مقابل عفونت و خون‌ریزی محافظت می‌کنند، شود، رعایت نکات زیر توصیه می‌گردد:

- دست‌های خود را مرتب با آب و صابون بشویید.

- از تماس با افراد مبتلا به عفونت، آنفلوانزا و یا سرماخوردگی خودداری کنید.

- مراقب خون ریزی‌های احتمالی باشید و از بروز جراحی پیشگیری کنید.

- از مسواک نرم و ریش تراش برقی استفاده نمایید.

- لودریبین® می‌تواند وارد مایعات بدن شما (از جمله ادرار، مدفوع، یا محتویات استفراغ) شود. لذا حداقل تا ۴۸ ساعت بعد از تزریق لودریبین®، از تماس این مایعات با دست‌ها و سایر سطوح بدن خود خودداری کنید.

- از دریافت واکسن‌های زنده در طی درمان با لودریبین® خودداری نمایید. همچنین در طول درمان با لودریبین® از تماس با افرادی که اخیراً واکسن‌های زنده دریافت کرده‌اند خودداری کنید. زیرا ممکن است میکروب ناشی از واکسن وارد بدن شما شود. چنانچه این امر امکان پذیر نبود، از ماسک و

پوشش مناسب بر روی بینی و دهان خود استفاده کنید. برخی از واکسن‌های زنده موجود در کشور ما شامل واکسن سه گانه یا MMR (سرخک، اوریون، سرخجه)، واکسن خوراکی فلج اطفال، واکسن آبله مرغان، و واکسن حصه می‌باشند.

- قبل از مصرف فرآورده‌های حاوی آسپیرین، رقیق کننده‌های خون، سیر، جین سینگ، جینکو، ایبوپروفن، داروهای ضد درد، ویتامین E و یا ترکیباتی مشابه با پزشک خود مشورت کنید.

بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟



لودریبین® می‌تواند منجر به بروز واکنش‌های حساسیتی شدید و حتی تهدید کننده حیات شود که مستلزم مداخله سریع پزشکی است. لذا در صورت بروز این علائم فوراً با پزشک خود یا اورژانس تماس بگیرید.

آیا می‌دانید علائم واکنش حساسیتی چیست؟



- گر گرفتگی، بثورات جلدی، کهیر، قرمز شدن کل بدن، خارش، تاول، پوسته پوسته شدن پوست

- تورم ناگهانی در صورت، لب‌ها، زبان، گلو، اشکال در بلع

- خس خس سینه، تنگی نفس، مشکل در نفس کشیدن یا صحبت کردن، خشن شدن غیر معمول صدا

- افت فشار خون، افزایش ضربان قلب، ضربان قلب نامنظم

- تب یا لرز

- در صورت بروز علائمی نظیر تب، تورم لثه‌ها، زخم‌های دردناک دهانی، بلع دردناک، زخم‌های پوستی، علائم سرماخوردگی یا آنفلوانزا، و سرفه بلافاصله با پزشک خود

تماس بگیرید. این علائم می‌توانند ناشی از کاهش سطح گلبول‌های سفید خون باشند.

- در صورت بروز خون ریزی‌های غیر معمول (مانند خون ریزی از لثه‌ها، بینی، مقعد و یا واژن) بلافاصله با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند ناشی از کاهش سطح پلاکت‌های خون باشند.

- در صورت بروز مدفوع خونی، سیاه رنگ یا قیری رنگ بلافاصله با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه خون‌ریزی گوارشی باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر درد پشت، کاهش حجم ادرار و یا وجود خون در ادرار بلافاصله با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه آسیب کلیوی باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر احساس سوزش، درد، گزگز و یا بی حسی انگشتان در دست‌ها و پاها بلافاصله با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند ناشی از آسیب به اعصاب محیطی باشند.

- در صورت افزایش یا کاهش ضربان قلب، نبض ضعیف یا احساس تنگی نفس بلافاصله با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه بروز عوارض قلبی-ریوی باشند.

- همچنین در صورت بروز علائم زیر فوراً با پزشک خود تماس بگیرید:

احساس سبکی سر

احساس گزگز در اطراف لب

قرمزی، تورم و یا خارش در سطح پوست

لودریبین® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟



مانند تمامی داروهای دیگر، لودریبین® نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود.

قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد. به نظر می‌رسد سالمندان نسبت به بروز عوارض حساس‌تر باشند.

عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی لودریبین® را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.

آیا می دانید منظور از عوارض بسیار شایع چیست؟



عارضه ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد یا به عبارتی از هر ۱۰ نفر حداقل یک نفر این عارضه را تجربه کنند.

آیا می دانید منظور از عوارض شایع چیست؟



عارضه ای شایع است که در ۱۰٪-۱٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد.

آیا می دانید منظور از عوارض نادر چیست؟



عارضه ای نادر است که در کمتر از ۱٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد.

شدت عوارض جانبی لودریبین® بسته به نوع بیماری، دوز دارو، میزان عملکرد کبدی و کلیوی و داروهای مصرفی همزمان می تواند بیشتر یا کمتر شود.

عوارض بسیار شایع لودریبین® عبارتند از:

- بثورات پوستی
- تب
- تهوع، استفراغ، کاهش اشتها
- سردرد، خستگی
- صداهای غیرمعمول در تنفس
- عفونت
- کاهش تعداد پلاکت ها
- کاهش سلول های خونی

- کم خونی
- واکنش های محل تزریق
- عوارض شایع لودریبین® عبارتند از:
 - احساس ضعف و خستگی، ضعف عضلانی
 - اسهال، یبوست،
 - افزایش سطح اوره خون
 - افزایش ضربان قلب
 - تشکیل لخته
 - تعریق
 - تورم دست و پا
 - خون دماغ

- درد مفاصل، درد عضلانی
- سرفه، تنگی نفس
- قرمزی یا کبودی پوست، خون ریزی های زیر پوستی
- گیجی، بی خوابی، اضطراب
- لرز
- نفخ، درد شکم

عوارض نادر لودریبین® عبارتند از عفونت‌های پوستی، کاهش لنفوسیت‌های خون، کاهش سطح هوشیاری، التهاب چشم، انواع کم خونی‌ها، عفونت ریه، اختلال عملکرد کلیوی، نارسایی کلیه، سکتة مغزی، فلج اندام‌ها، عفونت‌های فرصت طلب، عفونت هرپس، عوارض شدید پوستی.



لودریبین® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

لودریبین® را قبل از باز کردن باید در دمای بین ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد (داخل یخچال) و دور از تابش مستقیم نور (داخل جعبه اصلی) نگهداری نمایید.

به علت احتمال ایجاد آلودگی میکروبی، فرآورده بعد از رقیق سازی اولیه باید فوراً مصرف شود.

پس از رقیق سازی فرآورده باید شفاف و عاری از ذره باشد، در غیر این صورت از مصرف آن خودداری کنید.

لودریبین® نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است، مصرف شود.

یخ‌زدگی، تاثیری بر کیفیت محلول لودریبین® ندارد. در صورتی که محلول دارو یخ بزند، باید در دمای محیط به حالت مایع برسد. در این صورت تا زمان تاریخ انقضا، در دمای یخچال (۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد) پایدار خواهد بود.

نکات کلی که ضمن مصرف لودریبین® باید همواره به یاد داشته باشید:



- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماری‌تان بهبود نیافته و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.
- از مصرف لودریبین® در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.

- تمام داروهای خود از جمله لودریبین® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.
- روش صحیح دور انداختن داروهای بلااستفاده را بیاموزید.
- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.
- لودریبین® تنها توسط پزشک متخصص انکولوژی قابل تجویز است.
- چنانچه در مورد لودریبین® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.

هشدار برای اعضای کادر درمان



مانند سایر داروهای سایتوتوکسیک، آماده سازی و کار کردن با لودریبین® نیازمند رعایت احتیاط های ویژه است. جهت کسب اطلاعات بیشتر می توانید به گایدلاین های مفید بین المللی که توسط OSHA، NIOSH و ASHP ارائه شده است، و یا از اطلاعاتی که در بروشور انگلیسی فرآورده آورده شده است، استفاده بفرمایید. همچنین برای آگاهی از روش آماده سازی محلول غلیظ لودریبین® جهت تزریق نیز به راهنمای انگلیسی فرآورده مراجعه کنید.

تاریخ آخرین بازنگری:

ژوئن ۲۰۱۶ برابر با تیر ماه ۱۳۹۵



ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند
تهران-ایران

ایران، تهران، خیابان کارگر شمالی، شماره ۱۴۶۲، مرکز رشد واحدهای
فناوری فرآورده‌های دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران

کد پستی: ۱۴۳۹۹۵۵۹۹۱

تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۷۹

فاکس: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۹۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

وب سایت: www.nanoalvand.com

Leudribine[®] 10

Cladribine

Concentrate for Solution for
Infusion

**Read all of this leaflet carefully before you start
taking this medicine**

BOXED WARNING:

CLADRIBINE injection (LEUDRIBINE®) 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 (four to nine 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 injection (four to nine times the recommended dose for Hairy Cell Leukemia), especially when given concomitantly with other nephrotoxic agents/therapies.

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1. Hairy Cell Leukemia (HCL):

CLADRIBINE Injection (LEUDRIBINE®), is indicated for the treatment of active Hairy Cell Leukemia as defined by clinically significant anemia, neutropenia, thrombocytopenia or disease-related symptoms.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. Usual Dosage

The recommended dose and schedule of CLADRIBINE injection for active Hairy Cell Leukemia is as a single course given by continuous infusion for seven 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 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.

Specific risk factors predisposing to increased toxicity from CLADRIBINE injection 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.

2.2. Preparation and Administration of Intravenous Solutions:

CLADRIBINE injection 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 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 through the sterile filter to an infusion bag containing 500 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection. Infuse continuously over 24 hours. Repeat daily for a total of seven consecutive days. **The use of 5% dextrose as a diluent is not recommended because of increased degradation of CLADRIBINE.** Because of possible microbial contamination during dilution, it is advisable to use the admixture immediately and discard unused portions. **Since limited compatibility data are available, adherence to the recommended diluents and infusion systems is advised.**

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

Solutions containing CLADRIBINE injection 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.

Care must be taken to assure the sterility of prepared solutions. Once diluted, solutions of CLADRIBINE injection should be administered promptly. Vials of CLADRIBINE injec-

tion are for single-use only. Any unused portion should be discarded in an appropriate manner.

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 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.**

2.3. Compatibility:

Solutions containing CLADRIBINE injection

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.

2.4. Stability:

When stored in refrigerated conditions between 2° to 8°C (36° to 46°F) and protected from light, unopened vials of CLADRIBINE injection 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 is stable until expiry if refrigerated. DO NOT

refreeze. Once diluted, because of possible microbial contamination during dilution, it is advisable to use the admixture immediately and discard unused portions.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Concentrate for Solution for Infusion [preservative free]: 1 mg/mL (10 mL)

4. CONTRAINDICATIONS

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

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Bone marrow suppression: [U.S. Boxed Warning]: Dose-dependent myelosuppression (neutropenia, anemia, and thrombocytopenia) is common and generally reversible. Use with caution in patients with pre-existing hematologic or immunologic abnormalities. Monitor blood counts, especially during the first 4-8 weeks after treatment.

5.2. Fever: Treatment is associated with fever ($>100^{\circ}\text{F}$), with or without neutropenia, observed more commonly in the first month.

5.3. Infection: Infections (bacterial, viral, and fungal) were reported more commonly

in the first month after treatment (generally mild or moderate in severity, although serious infections including sepsis have been reported); the incidence is reduced in the second month. Due to neutropenia and T-cell depletion, risk versus benefit of treatment should be evaluated in patients with active infections.

5.4. Neurotoxicity: [U.S. Boxed Warning]: Serious, dose-related neurologic toxicity (including irreversible paraparesis and quadriparesis) has been reported with continuous infusions of higher doses (4-9 times the FDA-approved dose); may also occur at approved doses (rare). Neurotoxicity may

be delayed and may present as progressive, irreversible weakness; diagnostics with electromyography and nerve conduction studies were consistent with demyelinating disease.

5.5. Renal toxicity: [U.S. Boxed Warning]: Acute nephrotoxicity (eg, acidosis, anuria, increased serum creatinine), possibly requiring dialysis, has been reported with high doses (4-9 times the FDA-approved dose), particularly when administered with other nephrotoxic agents.

5.6. Tumor lysis syndrome: With high tumor burden, tumor lysis syndrome and subsequent hyperuricemia may occur (rare); con-

sider allopurinol and hydrate accordingly.

5.7. Experienced physician: [U.S. Boxed Warning]: Should be administered under the supervision of an experienced cancer chemotherapy physician.

5.8. Vaccines: Administration of live vaccines is not recommended during treatment with cladribine (may increase the risk of infection due to immunosuppression).

6. ADVERSE REACTIONS

> 10%:

Central nervous system: Fever (33% to 69%; $\geq 100^{\circ}\text{F}$: 67%; $\geq 104^{\circ}\text{F}$: 11%), fatigue (11% to

45%), headache (7% to 22%)

Dermatologic: Rash (10% to 27%)

Gastrointestinal: Nausea (22% to 28%), appetite decreased (8% to 17%), vomiting (9% to 13%)

Hematologic: Neutropenia (grade 4: 70%; recovery: by week 5); anemia (1% to 37%; recovery: by week 8); myelosuppression (34%; prolonged), neutropenic fever (8% to 47%; severe: 32%), thrombocytopenia (grade 4: 12%; recovery: by day 12)

Local: Injection site reactions (9% to 19%)

Respiratory: Abnormal breath sounds (4% to 11%)

Miscellaneous: Infection (month 1: 28% [serious: 6%]; month 2: 6%)

1% to 10%:

Cardiovascular: Edema (2% to 6%), tachycardia (2% to 6%), thrombosis (2%)

Central nervous system: Chills (2% to 9%), dizziness (6% to 9%), insomnia (3% to 7%), malaise (5% to 7%), pain (6%), anxiety (1%)

Dermatologic: Purpura (10%), petechiae (2% to 8%), pruritus (2% to 6%), erythema (6%), hyperhidrosis (3%), bruising (1% to 2%)

Gastrointestinal: Diarrhea (7% to 10%), constipation (4% to 9%), abdominal pain (4% to 6%), flatulence (1%)

Local: Phlebitis (2%)

Neuromuscular & skeletal: Weakness (6% to 9%), myalgia (6% to 7%), arthralgia (3% to 5%), muscle weakness (1%)

Respiratory: Cough (7% to 10%), abnormal chest sounds (9%), dyspnea (5% to 7%), epistaxis (5%), rales (1%)

Miscellaneous: Diaphoresis (9%)

<1% (Limited to important or life-threatening):

Aplastic anemia, bacteremia, CD4 lymphocytopenia (nadir: 4-6 months), cellulitis, consciousness decreased, conjunctivitis, hemolytic anemia, hypereosinophilia, hypersensitivity, myelodysplastic syndrome, opportunistic infections (cytomegalovirus, fungal infections, herpes virus infections, listeriosis, Pneumocystis jirovecii), pancytopenia (prolonged), paraparesis, pneumonia,

polyneuropathy (with high doses), progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), pulmonary interstitial infiltrates, quadriplegia (reported at high doses); renal dysfunction (with high doses), renal failure, septic shock, Stevens-Johnson syndrome, stroke, toxic epidermal necrolysis, tuberculosis reactivation, tumor lysis syndrome

7. DRUG INTERACTIONS

7.1. Risk C (Monitor therapy):

Sipuleucel-T, Trastuzumab, Vaccines (Inactivated)

7.2. Risk D (Consider therapy modification):

Echinacea, Leflunomide, Roflumilast

7.3. Risk X (Avoid Combination):

BCG, Clozapine, Natalizumab, Pimecrolimus, Tacrolimus (Topical), Tofacitinib, Vaccines (Live)

8. USE IN SPECIAL POPULATIONS

8.1.Pregnancy:

Pregnancy Risk Factor: **D**

Pregnancy Implications: Teratogenic effects and fetal mortality were observed in animal reproduction studies. CLADRIBINE may cause fetal harm if administered during pregnancy. Women of reproductive potential should use highly effective contraception during treatment.

8.2. Nursing Mothers:

Lactation Excretion in breast milk unknown/
not recommended.

Breast-Feeding Considerations: Due to the potential for serious adverse reactions in the nursing infant, the decision to discontinue CLADRIBINE or to discontinue breast-feeding should take into account the importance of treatment to the mother.

8.3. Pediatrics:

Safety and efficacy in children have not been established.

8.4. Geriatrics:

Elderly patients should be treated by individ-

ual assessment, and careful monitoring of blood counts and renal and hepatic function. The risk requires assessment on a case-by-case basis.

8.5. Hepatic impairment:

Use with caution in patients with hepatic impairment.

8.6. Renal impairment:

Use with caution in patients with renal impairment.

9. OVERDOSAGE

High doses of CLADRIBINE have been asso-

ciated with: irreversible neurologic toxicity (paraparesis/quadriparesis), acute nephrotoxicity, and severe bone marrow suppression resulting in neutropenia, anemia and thrombocytopenia. There is no known specific antidote to overdose. Treatment of overdose 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.

10. DESCRIPTION

LEUDRIBINE® Injection, is a synthetic anti-neoplastic agent for continuous intravenous

infusion. It is a clear, colorless, sterile, preservative-free, isotonic solution. LEUDRIBINE® injection, is available in single-dose vials containing 10 mg (1 mg/mL) of CLADRIBINE, a chlorinated purine nucleoside analog. Each milliliter of LEUDRIBINE® injection, 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 .

11. CLINICAL PHARMACOLOGY

11.1. Mechanism of Action:

A purine nucleoside analogue; prodrug which is activated via phosphorylation by deoxycytidine kinase to a 5'-triphosphate derivative (2-CaAMP). This active form incorporates into DNA to result in the breakage of DNA strand and shutdown of DNA synthesis and repair. This also results in a depletion of nicotinamide adenine dinucleotide and adenosine triphosphate (ATP). CLADRIBINE is cell-cycle nonspecific.

11.2. Pharmacokinetic:

Distribution: V_d : ~9 L/kg; penetrates CSF (CSF concentrations are ~25% of plasma concentrations)

Protein binding: ~20%

Half-life elimination: After a 2-hour infusion (with normal renal function): 5.4 hours

Excretion: Urine (18%)

12. HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING

12.1. How supplied:

LEUDRIBINE® Injection, is available as 10 mg per 10 mL (1 mg per mL), 10 mL fill in a 10 mL single-dose vial, packaged individually.

12.2. Storage Conditions:

Store in refrigerator at 2° to 8°C (36° to 46°F). Protect from light.

12.3. 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. The use of disposable gloves and protective garments is recommended. If CLADRIBINE injection contacts the skin or mucous membranes, wash the involved surface immediately with copious amounts of water. Several guidelines on this subject have been published. References for some of these guidelines are as below:

- **NIOSH Alert:** Preventing occupational exposures to antineoplastic and other haz-

ardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.

- **OSHA Technical Manual**, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
- **American Society of Health-System Pharmacists**. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J Health-Syst

Pharm. 2006; 63:1172-1193.

Disclaimer: This leaflet was last approved in June 2016. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use CLADRIBINE Injection safely and effectively.

Last revision: June 2016



**Manufacturing Authorization Holder & Manufacturing Site:
Nanoalvand Co.**

Tehran, IRAN

**Pharmaceutical Incubation Center, Avicenna Tech. Park
of Tehran University of Medical Sciences, No. 1462, North
Kargar Ave., Tehran, Iran.**

P.O.Box: 1439955991

Tel: +9821-88020579

Fax: +9821-88020597

E-mail: info@nanoalvand.com

URL: www.nanoalvand.com