

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства  
**ФЛУДАРАБЕЛ**, лиофилизированный порошок  
для приготовления раствора для внутривенного введения, 50 мг

**Торговое название:** Флударабел

**Международное непатентованное название:** Флударабин (*Fludarabine*)

**Лекарственная форма:** лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

**Общая характеристика:** пористая масса белого цвета, уплотненная в таблетку.

**Состав лекарственного средства:** *активное вещество:* флударабина фосфат – 50 мг;  
*вспомогательные вещества:* маннитол, 2 М раствор натрия гидроксида.

**Код АТХ:** L01BB05

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

**Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика*

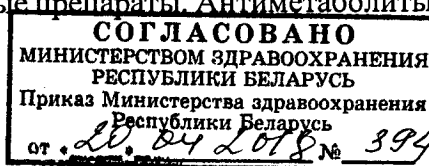
Флударабел содержит в качестве активного вещества флударабина фосфат (2-фтор-ара-АМФ), представляющий собой водорастворимый фторированный нуклеотид, аналог антивирусного средства видарабина (ара-А), который относительно устойчив к дезаминированию под действием фермента аденозилдезаминазы. В организме человека флударабина фосфат быстро дефосфорилируется до соответствующего нуклеозида, 2-фтор-ара-А, который путем активного транспорта переносится в клетки, где фосфорилируется внутриклеточной дезоксицитидинкиназой до трифосфата (2-фтор-ара-АТФ), который является активным метаболитом. Основное действие 2-фтор-ара-АТФ заключается в угнетении синтеза ДНК посредством ингибирования клеточных рибонуклеотидредуктазы, ДНК-полимераз  $\alpha/\delta$  и  $\epsilon$ , а также ДНК-праймазы и ДНК-лигазы, что приводит к гибели, прежде всего, активно делящихся клеток, хотя препарат действует и на покоящиеся клетки. Кроме того, 2-фтор-ара-АТФ частично ингибирует РНК-полимеразу II, вызывая тем самым ингибирование синтеза белка; в лейкемических лимфоцитах активируются процессы апоптоза.

*Фармакокинетика*

Фармакокинетика флударабина (2-фтор-ара-А) изучена при введении в виде внутривенных болюсных инъекций, коротких и длительных внутривенных инфузий, а также при введении внутрь 2-фтор-ара-АМФ. Не было выявлено четкой корреляции между фармакокинетикой 2-фтор-ара-А и его лечебным эффектом у онкологических больных, при этом развитие нейтропении и снижение гематокрита свидетельствуют о том, что цитотоксическое действие флударабина вызывает дозозависимое угнетение кроветворения.

**Распределение и метаболизм.** 2-фтор-ара-АМФ представляет собой растворимое в воде пролекарство, которое быстро дефосфорилируется в организме человека до флударабина (2-фтор-ара-А). Другой метаболит (2-фтор-ара-гипоксантин), являющийся основным метаболитом у собак, выделен у человека в качестве минорного метаболита.

При первой 30-минутной инфузии флударабина в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) максимальная концентрация (С<sub>max</sub>) 2-фтор-ара-А в плазме крови составила около



3,5-3,7 мкМ к концу инфузии. После пятого введения флударабина соответствующие значения уровня 2-фтор-ара-А составили 4,4-4,8 мкмоль к концу инфузии, что свидетельствует об умеренном накоплении препарата. В течение 5-дневного курса лечения концентрация 2-фтор-ара-А в плазме крови увеличилась в 2 раза. Кумуляция 2-фтор-ара-А после нескольких курсов терапии исключается. Снижение концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови имеет трехфазный характер с периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ ) в начальной фазе – около 5 мин, в промежуточной – 1-2 ч и в терминальной – около 20 ч.

Согласно результатам фармакокинетических исследований 2-фтор-ара-А, средний общий плазменный клиренс (Cl) соответствует  $79 \pm 40$  мл/мин/м<sup>2</sup> ( $2,2 \pm 1,2$  мл/мин/кг), а средний объем распределения ( $V_{ss}$ ) –  $2,4 \pm 40$  л/м<sup>2</sup> ( $2,4 \pm 1,6$  л/кг). При этом наблюдается большая вариабельность показателей у различных пациентов. Концентрация 2-фтор-ара-А в плазме крови и площадь под фармакокинетической кривой линейно возрастают с увеличением дозы, а  $T_{1/2}$ , плазменный клиренс и объем распределения не зависят от дозы.

Элиминация. 2-фтор-ара-А выводится главным образом почками (от 40 до 60% введенной внутривенно дозы экскретируется с мочой). В исследовании баланса масс при введении  $H^3$ -2-фтор-ара-АМФ лабораторным животным показано полное выведение радиоактивно меченной субстанции в мочу.

#### Фармакокинетика в отдельных группах пациентов

Поскольку у пациентов с нарушениями функции почек общий клиренс 2-фтор-ара-А снижен, при применении препарата у таких пациентов необходимо снижение дозы. В исследованиях *in vitro* не выявлено выраженной тенденции связывания 2-фтор-ара-А белками плазмы человека.

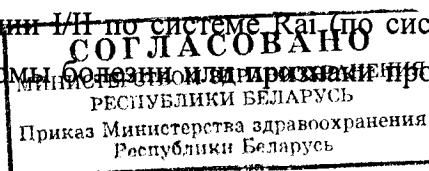
#### Клеточная фармакокинетика флударабина трифосфата

2-фтор-ара-А активно транспортируется в лейкомицетические клетки, после чего рефосфорилируется до монофосфата, а затем до ди- и трифосфата. Флударабина трифосфат (2-фтор-ара-АТФ) является основным внутриклеточным метаболитом и единственным метаболитом с цитотоксической активностью. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) 2-фтор-ара-АТФ в лейкомицетических лимфоцитах пациентов с ХЛЛ наблюдался в среднем через 4 ч после введения препарата и составляет около 20 мкмоль при значительной вариации показателей у различных пациентов. Концентрация 2-фтор-ара-АТФ в лейкомицетических клетках значительно выше  $C_{max}$  2-фтор-ара-А в плазме крови, что свидетельствует о накоплении препарата в клетках-мишенях. При инкубации лейкозных лимфоцитов *in vitro* была выявлена линейная зависимость между внеклеточной экспозицией 2-фтор-ара-А (которая зависит от концентрации 2-фтор-ара-А и продолжительности инкубации) и внутриклеточной концентрацией 2-фтор-ара-АТФ.  $T_{1/2}$  2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней в среднем составляет 15-23 ч.

#### **Показания к применению**

Лечение В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) у пациентов с достаточным резервом костного мозга.

Терапия лекарственным средством Флударабел как препаратом первой линии терапии должна быть инициирована только у пациентов с прогрессирующим заболеванием на стадии III/IV по системе Rai (по системе Binet – на стадии C) либо на стадии III по системе Rai (по системе Binet – на стадии A/B), когда у пациента наблюдаются симптомы болезни или признаки прогрессирующего заболевания.



## Способ применения и дозировка

**Дозирование.** Рекомендуемая доза флударабина фосфата составляет 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в сутки. Препарат вводят внутривенно ежедневно в течение 5 дней подряд каждые 28 дней.

Продолжительность лечения зависит от эффективности лечения и переносимости препарата. Пациенты с ХЛЛ должны получать препарат до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, которая наступает обычно через 6 циклов), после чего введение препарата следует прекратить.

### *Особенности использования у отдельных групп пациентов*

**Пациенты с нарушениями функции почек.** У пациентов со нарушением функции почек требуется коррекция дозы препарата. При клиренсе креатинина 30-70 мл/мин дозу препарата необходимо снизить на 50% и тщательно контролировать гематологические показатели для своевременного выявления токсических эффектов. Лечение препаратом Флударабел противопоказано при клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин (см. раздел «Противопоказания»).

**Пациенты с нарушением функции печени.** Отсутствуют данные об опыте применения флударабина фосфата у пациентов с нарушениями функции печени. В данной популяции пациентов Флударабел следует использовать с осторожностью и только в случаях, когда ожидаемая польза от лечения превышает потенциальный риск.

**Пациенты пожилого возраста.** Поскольку данные о применении флударабина фосфата у пациентов пожилого возраста (>75 лет) ограничены, следует с осторожностью применять Флударабел у этой категории пациентов. У пациентов в возрасте 65 лет и старше перед началом лечения следует измерить уровень клиренса креатинина.

**Пациенты детского и подросткового возраста.** Не рекомендовано использовать Флударабел у детей и подростков ввиду отсутствия данных об эффективности и безопасности в данной популяции.

### *Приготовление раствора*

**Восстановление раствора.** Флударабел следует разводить стерильной водой для инъекций в асептических условиях. После добавления 2 мл стерильной воды для инъекций содержимое флакона должно полностью раствориться в течение 15 сек или быстрее. 1 мл восстановленного раствора содержит 25 мг флударабина фосфата, 25 мг маннитола, а также натрия гидроксид для коррекции pH до 7,7. Значение pH для готового препарата может колебаться от 7,2 до 8,2.

**Разведение раствора.** Необходимое количество препарата (рассчитанное исходя из площади поверхности тела) набирают в шприц и разводят 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида (при последующем введении путем внутривенной струйной инъекции) либо 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида (при последующем введении путем внутривенной инфузии продолжительностью 30 мин).

**Проверка раствора перед использованием.** Приготовленный раствор перед использованием проверяют визуально. Раствор должен быть прозрачным и бесцветным, не иметь видимых нерастворенных частиц, в противном случае его не следует использовать. Нельзя применять препарат, если имеются повреждения флакона или нарушена его герметичность.

### *Способ применения.*

Лечение препаратом Флударабел должно осуществляться только под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии.

Препарат необходимо вводить только внутривенно. Несмотря на то, что не сообщалось о местных

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

нежелательных реакциях при паравенозном введении флударабина, следует принимать все меры для предотвращения экстравазации.

#### **Побочное действие**

Наиболее частыми нежелательными явлениями, регистрируемыми при лечении флударабином, являются миелосупрессия (включая нейтропению, тромбоцитопению и анемию), инфекции (включая пневмонию), кашель, лихорадка, повышенная утомляемость, слабость, тошнота, рвота и диарея. Кроме того, часто наблюдаются озноб, отеки, недомогание, периферическая нейропатия, нарушение зрения, анорексия, мукозит, стоматит и кожная сыпь. Отмечены случаи развития тяжелых оппортунистических инфекций у пациентов, получающих терапию флударабином. Иногда следствием тяжелых нежелательных реакций был летальный исход.

Нежелательные явления, зарегистрированные при лечении флударабином, приведены ниже согласно частоте встречаемости: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ); частота неизвестна (оценить по имеющимся данным невозможно). В пределах каждой группы нежелательные явления представлены в порядке снижения их серьезности.

*Инфекции и инвазии:* очень часто – инфекции/оппортунистические инфекции (реактивация латентных вирусов, в т.ч. вирусов герпеса и Эпштейна-Барр, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия), пневмония; редко – лимфопролиферативные заболевания (связанные с вирусом Эпштейна-Барр).

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):* часто – миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз (в основном у пациентов, получавших флударабин до, после или одновременно с алкилирующими цитотоксическими средствами, ингибиторами топоизомеразы или радиотерапией).

*Со стороны кровеносной и лимфатической систем:* очень часто – нейтропения, анемия, тромбоцитопения; часто – миелосупрессия.

*Со стороны иммунной системы:* нечасто – аутоиммунные заболевания, включая аутоиммунную гемолитическую анемию, синдром Эванса, тромбоцитопеническую пурпуру, приобретенную гемофилию, пузырчатку.

*Метаболические нарушения:* часто – анорексия; нечасто – синдром лизиса опухоли, включая почечную недостаточность, метаболический ацидоз, гиперкалиемию, гипокальциемию, гиперурикемию, гематурию, уратную кристаллургию, гиперфосфатемию.

*Со стороны нервной системы:* часто – периферическая нейропатия; нечасто – спутанность сознания; редко – кома, судороги, возбуждение; частота неизвестна – кровоизлияние в головной мозг, лейкоэнцефалопатия (ЛЭ), острая токсическая лейкоэнцефалопатия (ОТЛ), синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ).

*Со стороны органов зрения:* часто – нарушение зрения; редко – слепота, неврит зрительного нерва, зрительная нейропатия.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* редко – сердечная недостаточность, аритмия.

*Со стороны дыхательной системы:* очень часто – кашель; нечасто – легочная токсичность, включая фиброз легких, пневмонию, одышку; частота неизвестна – легочное кровоизлияние

ОБРАТНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – тошнота, диарея, рвота; часто – стоматит; нечасто – желудочно-кишечные кровотечения, изменение концентрации ферментов поджелудочной железы в плазме крови.

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

*Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* часто – сыпь; редко – рак кожи, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона.

*Со стороны мочевыделительной системы:* частота неизвестна – геморрагический цистит.

*Общие расстройства и реакции в месте введения:* очень часто – лихорадка, повышенная утомляемость, слабость; часто – отеки, мукозит, озноб, недомогание.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к флударабина фосфату или другим компонентам препарата;
- нарушения функции почек с клиренсом креатинина < 30 мл/мин;
- декомпенсированная гемолитическая анемия;
- беременность и период лактации;
- детский возраст до 18 лет.

### **Передозировка**

Применение больших доз флударабина фосфата сопровождалось ЛЭ, острой токсической лейкоэнцефалопатией или СОЗЛ. Симптомы могут включать головную боль, тошноту, рвоту, судороги, зрительные расстройства (потеря зрения, измененный сенсориум, очаговый неврологический дефицит). Кроме того, могут иметь место оптический неврит, папиллит, спутанность сознания, сонливость, агитация, парепарез/тетрапарез, мышечная спастичность, недержание, необратимое поражение центральной нервной системы, сопровождающееся слепотой, комой и смертью. Большие дозы препарата могут стать причиной появления тяжелой тромбоцитопении и нейтропении, обусловленных миелосупрессией.

*Лечение:* при передозировке следует прекратить применение препарата и назначить поддерживающую терапию. Специфический антидот при передозировке флударабина неизвестен.

### **Меры предосторожности**

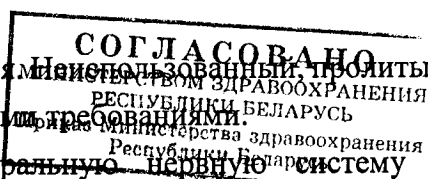
Беременным женщинам запрещено проведение любых манипуляций с препаратом Флударабел.

Необходимо соблюдать установленные процедуры по надлежащему обращению и утилизации цитотоксичных препаратов.

При работе с препаратом Флударабел необходимо соблюдать осторожность. Во избежание попадания препарата на кожу и слизистые оболочки в случае повреждения флакона или любого другого случайного пролития жидкости рекомендуется пользоваться резиновыми перчатками и защитными очками. При попадании раствора на кожу или слизистые оболочки их следует тщательно промыть водой с мылом, при попадании препарата в глаза – их следует тщательно промыть большим количеством воды. Необходимо избегать попадания лекарственного средства в дыхательные пути.

Препарат предназначен для однократного использования. Неиспользованный пролитый препарат и отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

**Нейротоксичность.** Влияние флударабина на центральную нервную систему в условиях длительного использования не изучено. В некоторых исследованиях пациенты удовлетворительно переносили терапию флударабином в рекомендованных дозах в течение длительного периода



времени (до 26 курсов).

Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления признаков нейротоксичности.

При лечении острого лейкоза флударабином в высоких дозах отмечены тяжелые неврологические реакции, включая слепоту, кому и смерть. Симптомы появлялись в период с 21 по 60 день с момента введения последней дозы препарата. Токсичность со стороны центральной нервной системы (ЦНС) наблюдалась у 36% пациентов, которым внутривенно вводили препарат в дозе, в четыре раза превышающей (96 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 5-7 дней) дозу, рекомендованную при лечении ХЛЛ. При использовании флударабина в дозах, рекомендованных для лечения ХЛЛ, тяжелые неврологические реакции регистрировали в единичных случаях (>1/10000 - <1/1000) (кома, судороги и тревожное возбуждение) или редко (>1/1000 - <1/100) (спутанность сознания).

С применением флударабина может быть связано развитие ЛЭ, ОТЛ или СОЗЛ. Данные нарушения могут возникать:

- при использовании флударабина в рекомендуемой дозе:

- в случае, если флударабин применяется после или в комбинации с препаратами, которые вызывают развитие ЛЭ, ОТЛ или СОЗЛ;

- в случае назначения флударабина пациентам с такими факторами риска, как краниальное облучение или общее (тотальное) облучение тела, трансплантация гемопоэтических клеток, реакция «трансплантат против хозяина», нарушение функции почек или печеночная энцефалопатия;

- при применении флударабина в дозах, превышающих рекомендованные дозы.

Симптомы ЛЭ, ОТЛ или СОЗЛ могут включать головную боль, тошноту, рвоту, судороги, такие зрительные нарушения, как потеря зрения, нарушение чувствительности, очаговые неврологические нарушения, а также неврит зрительного нерва и папиллит, спутанность сознания, сонливость, ажитацию, парепарез/тетрапарез, мышечную спастичность и недержание.

Течение ЛЭ, ОТЛ и СОЗЛ может носить необратимый, жизнеугрожающий характер или приводить к смертельному исходу.

При подозрении на ЛЭ, ОТЛ или СОЗЛ лечение препаратом Флударабел следует прекратить. Пациенты должны находиться под наблюдением медицинского персонала, им необходимо выполнить томографию головного мозга, предпочтительно магнитно-резонансную томографию (МРТ). При подтверждении диагноза терапию флударабином следует полностью прекратить.

Пациентам с ослабленным состоянием здоровья необходимо назначать Флударабел с осторожностью после тщательного анализа соотношения риск/польза. Особенно это относится к пациентам с тяжелыми нарушениями функции костного мозга (тромбоцитопенией, анемией и/или гранулоцитопенией), иммунодефицитом или с оппортунистическими инфекциями в анамнезе.

Миелосупрессия. При лечении флударабином может наблюдаться тяжелая миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, нейтропения). У пациентов с солидными опухолями минимальное количество гранулоцитов отмечается после начала лечения в среднем на 13-й день (3-25-й день), тромбоцитов – на 16-й день (2-32-й день). Большинство пациентов имели гематологические нарушения до начала лечения флударабином (вследствие имеющихся заболеваний или предшествующего лечения препаратами с миелосупрессивным действием). Может наблюдаться кумулятивная миелосупрессия. Несмотря на то, что миелосупрессия, индуцированная химиотерапией, часто является обратимой, при лечении флударабином требуется тщательный

СОГЛАСОВАНО  
Министерством здравоохранения  
Республики Беларусь  
Триколл Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

контроль гематологических показателей.

Флударабин является сильнодействующим противоопухолевым средством, которое может оказывать значительное побочное действие. Пациентов, получающих лечение препаратом Флударабел, необходимо тщательно обследовать для своевременного обнаружения признаков гематологической и негематологической токсичности. Для выявления признаков развития анемии, нейтропении и тромбоцитопении рекомендуется регулярно проводить общий анализ периферической крови.

Сообщалось о нескольких случаях трехлинейной гипоплазии или аплазии костного мозга у взрослых пациентов, что приводило к панцитопении, иногда со смертельным исходом. Продолжительность клинически значимых эпизодов цитопении в зарегистрированных случаях варьировала от 2 месяцев до 1 года. Данные эпизоды наблюдались как у предварительно леченых пациентов, так у нелеченых пациентов.

Как и при использовании других цитотоксических средств, необходима осторожность при терапии флударабином, если в ходе дальнейшего лечения планируется забор гемопоэтических стволовых клеток.

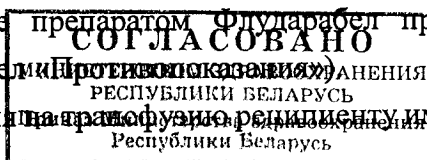
Аутоиммунные заболевания. Вне зависимости от наличия аутоиммунных заболеваний в анамнезе, а также результатов пробы Кумбса, во время или после лечения флударабином могут возникать жизнеугрожающие аутоиммунные реакции, иногда с летальным исходом (например, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, пемфигус, синдром Эванса). У большинства пациентов, у которых развилась гемолитическая анемия при лечении флударабином, отмечали рецидив гемолиза после возобновления терапии. Пациентов, получающих лечение препаратом Флударабел, необходимо тщательно наблюдать для своевременного выявления признаков аутоиммунной гемолитической анемии (снижение уровня гемоглобина и положительная проба Кумбса). При обнаружении гемолиза рекомендуется прекратить лечение флударабином. Наиболее распространенными лечебными мероприятиями при аутоиммунной гемолитической анемии являются переливание (облученной) крови и терапия адренокортикостероидами.

Пациенты с нарушением функции печени. В данной популяции пациентов Флударабел следует использовать с осторожностью и только в случаях, когда ожидаемая польза от лечения превышает потенциальный риск. Таких пациентов следует тщательно наблюдать для своевременного выявления признаков токсичности и при необходимости своевременно корректировать дозу или прекращать терапию.

Пациенты с нарушением функции почек. Общий клиренс основного метаболита 2-фтор-ара-А коррелирует с клиренсом креатинина, что указывает на важность почечного пути экскреции препарата. У пациентов со сниженной функцией почек отмечалась более высокая системная экспозиция (AUC) метаболита 2-фтор-ара-А. Опыт клинического использования препарата у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 70 мл/мин) ограничен.

Пациентам с почечной недостаточностью Флударабел следует назначать с осторожностью. При клиренсе креатинина 30-70 мл/мин дозу препарата необходимо снизить на 50% и тщательно контролировать состояние пациента. Лечение препаратом Флударабел противопоказано при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин (см. раздел «Противопоказания»).

Реакция «трансплантат против хозяина» (реакция на трансплантат против хозяина) у иммунокомпетентных



лимфоцитов) наблюдалась после переливания необлученной крови пациентам, получавшим лечение флударабином. Данная реакция очень часто приводит к летальному исходу, поэтому пациенты, нуждающиеся в переливании крови во время или после лечения флударабином, должны получать только облученную кровь.

Рак кожи. Сообщалось о случаях обострения уже существующих опухолевых поражений кожи, а также о появлении новых злокачественных новообразований кожи во время или после лечения флударабином.

Синдром лизиса опухоли. Поскольку применение флударабина может сопровождаться развитием синдрома лизиса опухоли у пациентов с большой опухолевой массой уже на первой неделе лечения, необходимо принять соответствующие меры предосторожности для предотвращения развития данного осложнения у пациентов группы риска. Таким пациентам показана госпитализация в течение первого курса терапии.

Пациенты пожилого возраста. Поскольку данные о применении флударабина у пациентов пожилого возраста (>75 лет) ограничены, следует с осторожностью применять Флударабел в данной возрастной группе. У пациентов в возрасте 65 лет и старше перед началом лечения следует измерить уровень клиренса креатинина.

Педиатрическая популяция. Не рекомендовано применять Флударабел у детей и подростков ввиду отсутствия данных об эффективности и безопасности препарата в данной популяции.

Контрацепция. Женщин репродуктивного возраста необходимо проинформировать о потенциальной опасности для плода при использовании препарата Флударабел. Женщины и мужчины детородного возраста должны избегать наступления беременности и применять эффективные меры контрацепции во время лечения и в течение не менее 6 месяцев после его прекращения.

Вакцинация. Необходимо избегать прививки живыми вакцинами во время и после лечения препаратом Флударабел.

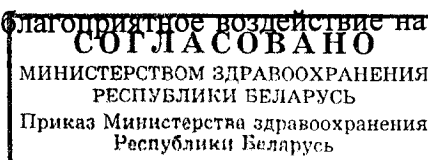
Возобновление лечения после начальной терапии флударабином. Следует избегать перехода на лечение хлорамбуцилом после начальной терапии флударабином при отсутствии ответа на терапию препаратом Флударабел, поскольку большинство пациентов с устойчивостью к действию флударабина проявляют перекрестную резистентность к хлорамбуцилу.

Применение препарата Флударабел должно осуществляться под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиопрепаратами. Режим дозирования препарата подбирается индивидуально.

### **Беременность, грудное вскармливание, фертильность**

Беременность. В доклинических исследованиях продемонстрирована способность флударабина фосфата и/или его метаболитов проникать через плаценту. Результаты изучения эмбриотоксичности при внутривенном применении у крыс и кроликов указывают на эмбриолетальное и/или тератогенное действие препарата, что свидетельствует о значительном риске для людей при применении в рекомендованных терапевтических дозах. Имеется ограниченное количество данных о применении флударабина фосфата в первом триместре беременности.

Поскольку прием препарата может оказывать неблагоприятное воздействие на плод, Флударабел противопоказан при беременности.





**Грудное вскармливание.** Отсутствуют данные о способности флударабина фосфата или его метаболитов проникать в грудное молоко у женщин. Вместе с тем, данные доклинических исследований свидетельствуют о том, что флударабина фосфат и/или его метаболиты проникают из материнской крови в молоко. Принимая во внимание риск развития серьезных нежелательных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, Флударабел противопоказано применять в период кормления грудью.

**Фертильность.** Женщин репродуктивного возраста необходимо проинформировать о потенциальной опасности для плода при использовании препарата Флударабел. Женщины и мужчины детородного возраста должны применять эффективные меры контрацепции во время лечения и в течение не менее 6 месяцев после его прекращения.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Флударабел может снижать способность управлять автомобилем и работать с механизмами, поскольку при его применении наблюдались такие нежелательные явления, как повышенная утомляемость, слабость, нарушение зрения, спутанность сознания, тревожное возбуждение и судороги.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Применение флударабина в сочетании с *пентостатином (дезоксикоформицином)* для лечения рефрактерного ХЛЛ часто приводило к летальному исходу из-за высокой легочной токсичности, поэтому не рекомендуется совместное применение препарата Флударабел с пентостатином.

Терапевтическая эффективность флударабина может снижаться при одновременном применении с *дипиридамолом* и другими *ингибиторами захвата аденозина*.

При совместном использовании флударабина и *цитарабина* у пациентов с ХЛЛ и ОМЛ наблюдалось лекарственное взаимодействие. Результаты клинических исследований и экспериментов *in vitro* указывают на увеличение внутриклеточной концентрации и внутриклеточной экспозиции Ага-СТР (активного метаболита цитарабина) в лейкозных клетках при комбинированном применении флударабина с цитарабином, при этом концентрация Ага-С в плазме и скорость элиминации Ага-С не изменяются.

#### **Упаковка**

Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 50 мг.

По 50,0 мг флударабина фосфата во флаконах бесцветного стекла объемом 5 мл, укупоренных пробкой резиновой медицинской и обкатанных колпачком алюмопластиковым. По 1 флакону в картонной коробке с инструкцией по медицинскому применению или по 5 флаконов во вкладыше из пленки ПЭТФ в коробке с инструкцией по медицинскому применению

#### **Срок годности**

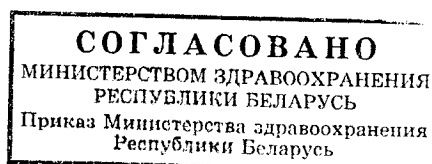
2 года.

#### **Условия хранения**

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

#### **Условия отпуска**

По рецепту.



**Производитель**

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

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

**Организация, принимающая претензии**

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

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

Тел/факс: +375 (17) 369-30-49

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

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь