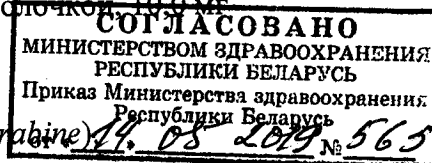


ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ФЛУДАРАБЕЛ, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10,0 мг



Торговое название: Флударабел.

Международное непатентованное название: Флударабин (*Fludarabine*)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Общая характеристика: двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой желтого цвета.

Состав лекарственного средства: *активное вещество:* флударабина фосфат – 10,0 мг; *вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, крахмал кукурузный, кросповидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза микрокристаллическая; *оболочка:* Opadry® желтый 03B220060 (гипромеллоза, титана диоксид [E171], макрогол 400, железа оксид желтый [E172]).

Код АТХ: L01BB05.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства. Антиметаболиты.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флударабел содержит в качестве активного вещества флударабина фосфат (2-фтор-ара-АМФ). В организме человека 2-фтор-ара-АМФ быстро дефосфорилируется до флударабина (2-фтор-ара-А), который транспортируется в клетки, где фосфорилируется до активного трифосфата (2-фтор-ара-АТФ). 2-фтор-ара-АТФ ингибирует РНК-редуктазу, ДНК-полимеразу (альфа, дельта и ипсилон), ДНК-праймазу и ДНК-лигазу, что ведет к нарушению синтеза ДНК и подавлению клеточного роста, прежде всего активно делящихся клеток. Кроме того, указанный метаболит частично ингибирует РНК-полимеразу II с последующим ингибированием белкового синтеза.

Исследования *in vitro* показали, что 2-фтор-ара-А воздействует на лимфоциты больных хроническим лимфолейкозом и активирует механизм обширной фрагментации ДНК и апоптоза.

Фармакокинетика

Фармакокинетика 2-фтор-ара-А изучалась после введения флударабина фосфата в виде болюсной инъекции, кратковременной инфузии, после длительной инфузии, а также после приема внутрь.

Между фармакокинетикой флударабина и его лечебным эффектом у онкологических пациентов не выявлено четкой корреляции, при этом частота обнаружения нейтропении и изменения гематокрита указывают на дозозависимый характер цитотоксичности флударабина.

После однократной внутривенной инфузии больным с хроническим лимфолейкозом 2-фтор-ара-АМФ в дозе 25 мг/м² в течение 30 мин максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови 2-фтор-ара-А составляет 3,5-3,7 мкМ и достигается к концу инфузии. После пяти введений препарата показан умеренный кумулятивный эффект со средней величиной C_{max}, равной 4,4-4,8 мкМ к моменту окончания инфузии. В течение нескольких циклов лечения может наблюдаться незначительная кумуляция 2-фтор-ара-А. После болюсной инъекции наблюдалось трёхфазное снижение максимальной концентрации со следующими периодами полувыведения (T_{1/2}): в начальной фазе – около 5 мин, промежуточной – 1-2 ч, и терминальной – около 10 ч (при использовании более чувствительных методов остаточные количества 2-фтор-ара-А определялись в плазме в течение 72 ч). Связывание с белками крови незначительное.

Изучение фармакокинетики 2-фтор-ара-А показало, что в среднем общий плазменный клиренс (Cl) составляет 79 ± 40 мл/мин/м² ($2,2 \pm 1,2$ мл/мин/кг), а средний объем распределения (V_d) – 83 ± 55 л/м² ($2,4 \pm 1,6$ л/кг). Полученные данные указывают на высокую индивидуальную вариабельность. После внутривенного введения и приема внутрь флударабина фосфата имеет место прямо пропорциональная линейная зависимость между концентрацией 2-фтор-ара-А в плазме крови, площадью под кривой концентрация-время (AUC) и дозой, тогда как $T_{1/2}$, Cl и V_d остаются постоянными вне зависимости от дозы. 2-фтор-ара-А выводится преимущественно почками (40-60 % введенной внутривенно дозы).

После приема внутрь флударабина фосфата C_{max} 2-фтор-ара-А в плазме достигается через 1-2 ч и составляет примерно 20-30 % от уровня, определяемого к концу внутривенной инфузии. Биодоступность 2-фтор-ара-А после однократного и повторного приема соответствует 50-65 %.

После одновременного приема 2-фтор-ара-А с пищей наблюдалось незначительное увеличение (<10 %) AUC, незначительное уменьшение C_{max} в плазме и увеличение времени достижения C_{max} (T_{max}), при этом $T_{1/2}$ в терминальной фазе не изменился.

Фармакокинетика 2-фтор-ара-АТФ на внутриклеточном уровне. 2-фтор-ара-А активно транспортируется в лейкемические клетки, где рефосфорилируется до монофосфата, ди- и трифосфата. 2-фтор-ара-АТФ является основным внутриклеточным и единственным из известных метаболитов, обладающим цитотоксической активностью. Максимальный уровень 2-фтор-ара-АТФ в лейкемических лимфоцитах пациентов с ХЛЛ наблюдается в среднем через 4 ч после инфузии и характеризуется значительным колебанием (в среднем около 20 мкМ). Концентрация 2-фтор-ара-АТФ в лейкемических клетках существенно выше, чем его максимальная концентрация в плазме, что указывает на кумуляцию вещества в опухолевых клетках. Период полувыведения 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней характеризуется значительным временным разбросом при средней величине от 15 до 23 ч.

Отдельные группы пациентов. Для пациентов с нарушениями функции почек характерно снижение клиренса креатинина, что указывает на необходимость снижения дозы препарата.

Показания к применению

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

Терапию препаратом Флударабел как средством первого ряда следует осуществлять только у пациентов с прогрессирующим заболеванием стадии III/IV по Rai (стадия С по Binet) или стадии I/II по Rai (стадия A/B по Binet), при которых пациент имеет симптомы, связанные с заболеванием, или признаки прогрессирующего заболевания.

Способ применения и дозировка

Способ применения.

Лечение препаратом Флударабел следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Флударабел можно принимать как натошак, так одновременно с приемом пищи. Таблетки следует проглатывать целиком (не разжевывать, не разламывать), запивая водой.

Дозирование.

Взрослые. Рекомендованная доза флударабина фосфата – 40 мг/м² площади поверхности тела (ПШТ), которую принимают внутрь ежедневно в течение 5 дней подряд каждые 28 дней.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Указанная доза превышает в 1,6 раза рекомендованную дозу флударабина фосфата, предназначенную для парентерального введения (25 мг/м² в день).

В таблице ниже приведены рекомендации для определения необходимого количества таблеток Флударабел для ежедневного приема внутрь.

ППТ, м ²	Общая суточная доза, основанная на ППТ (округленная до целого значения), мг/сутки	Количество таблеток в сутки (общая суточная доза)
0,75-0,88	30-35	3 (30 мг)
0,89-1,13	36-45	4 (40 мг)
1,14-1,38	46-55	5 (50 мг)
1,39-1,63	56-65	6 (60 мг)
1,64-1,88	66-75	7 (70 мг)
1,89-2,13	76-85	8 (80 мг)
2,14-2,38	86-95	9 (90 мг)
2,39-2,50	96-100	10 (100 мг)

Продолжительность лечения зависит от эффективности лечения и переносимости препарата. Флударабел следует применять до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, обычно – через 6 циклов), после этого применение препарата должно быть прекращено. Следует осуществлять тщательный мониторинг состояния пациентов, которые принимают Флударабел, в отношении ответа на лечение и токсичности. Индивидуальную дозу следует корректировать в соответствии с полученными данными о гематологической токсичности.

Если в начале следующего цикла лечения количество клеток крови слишком мало для назначения рекомендуемой дозы и есть признаки миелосупрессии, связанной с лечением, запланированный цикл лечения необходимо отложить до тех пор, пока количество гранулоцитов не достигнет уровня более $1 \times 10^9/л$, а тромбоцитов – более $100 \times 10^9/л$. Лечение может быть отложено не более, чем на две недели. Если количество гранулоцитов и тромбоцитов через две недели не восстановится, дозу следует снизить в соответствии с рекомендациями, приведенными ниже в таблице.

Гранулоциты и/или тромбоциты, $10^9/л$		Доза флударабина фосфата
0,5-1	50-100	30 мг/м ² /сутки
< 0,5	< 50	20 мг/м ² /сутки

Не следует снижать дозу препарата, если тромбоцитопения связана с заболеванием.

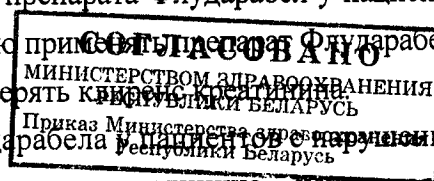
Если пациент не отвечает на лечение через два цикла и имеет место отсутствие или незначительная гематологическая токсичность, может быть рассмотрен вопрос о возможности применения больших доз флударабина фосфата в последующих циклах лечения.

Особенности использования у отдельных групп пациентов

Пациенты детского и подросткового возраста. Флударабел не рекомендуется применять у пациентов в возрасте младше 18 лет, так как недостаточно данных по эффективности и безопасности его применения у данной категории пациентов.

Пациенты пожилого возраста. Поскольку данные о применении препарата Флударабел у пациентов пожилого возраста (> 75 лет) ограничены, следует с осторожностью применять препарат у этой категории пациентов. У пациентов старше 65 лет следует измерять клиренс креатинина.

Пациенты с нарушением функции почек. При применении Флударабела у пациентов с нарушением функции почек необходима коррекция дозы: если клиренс креатинина находится в



пределах 30-70 мл/мин, дозу препарата следует снизить на 50 %, а для оценки токсичности необходимо осуществлять тщательный гематологический контроль.

Лечение препаратом Флударабел противопоказано, если клиренс креатинина <30 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени. Безопасность и эффективность применения препарата Флударабел не изучены у пациентов с нарушением функции печени. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Флударабел у данной группы пациентов.

Побочное действие

Нежелательные реакции, независимо от причинно-следственной связи с применением флударабина в ходе клинических испытаний и в постмаркетинговый период, приведены ниже в таблице 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). Названия нежелательных реакций приведены в соответствии с терминологией, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Органно-функциональный класс	Нежелательные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	<i>Очень часто:</i> инфекции/оппортунистические инфекции (реактивация латентных вирусных инфекций, в том числе вызванных вирусом <i>Herpes zoster</i> , вирусом Эпштейна-Барра, а также мультифокальная прогрессирующая лейкоэнцефалопатия), пневмония <i>Редко:</i> лимфопролиферативные нарушения (связанные с вирусом Эпштейна-Барр)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	<i>Часто:</i> миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз (главным образом, связанные с предшествующим, сопутствующим или последующим лечением алкилирующими средствами, ингибиторами топоизомеразы или лучевой терапией)
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы	<i>Очень часто:</i> нейтропения, анемия, тромбоцитопения <i>Часто:</i> миелосупрессия
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>Нечасто:</i> аутоиммунные заболевания (включая аутоиммунную гемолитическую анемию, тромбоцитопеническую пурпуру, пемфигус, синдром Эванса, приобретенную гемофилию)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<i>Очень часто:</i> тошнота, рвота, диарея <i>Часто:</i> стоматит <i>Нечасто:</i> отклонение от нормы показателей активности ферментов поджелудочной железы
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>Нечасто:</i> отклонение от нормы показателей активности ферментов печени
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	<i>Часто:</i> анорексия <i>Нечасто:</i> синдром лизиса опухоли опухоль может развиваться гиперурикемия, Гиперфосфатемия

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛИЗИСА
ОПУХОЛИ. В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛИЗИСА
ОПУХОЛИ МОЖЕТ РАЗВИВАТЬСЯ
ГИПЕРУРИКЕМИЯ, ГИПЕРФОСФАТЕМИЯ.

	гипокальциемия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гематурия, уратная кристаллурия и почечная недостаточность)
Нарушения со стороны нервной системы	<i>Часто:</i> периферическая невропатия <i>Нечасто:</i> спутанность сознания <i>Редко:</i> ажитация, судороги, кома <i>Частота неизвестна:</i> лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)
Нарушения со стороны органов зрения	<i>Часто:</i> нарушения зрения <i>Редко:</i> неврит зрительного нерва, нейропатия зрительного нерва, слепота
Нарушения со стороны дыхательной системы	<i>Очень часто:</i> кашель <i>Нечасто:</i> легочная токсичность (включая одышку, легочной фиброз, пневмонит)
Нарушения со стороны сердца	<i>Редко:</i> сердечная недостаточность, аритмия
Нарушения со стороны сосудов	<i>Нечасто:</i> желудочно-кишечное кровотечение <i>Частота неизвестна:</i> кровотечения (включая церебральное, легочное, геморрагический цистит)
Нарушения со стороны кожи и кожных покровов	<i>Часто:</i> кожная сыпь <i>Редко:</i> рак кожи, синдром Стивенса-Джонса, токсический эпидермальный некролиз (типа Лайелла)
Общие расстройства	<i>Очень часто:</i> лихорадка, повышенная утомляемость, слабость <i>Часто:</i> озноб, недомогание, отеки, мукозиты

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата;
- нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин;
- декомпенсированная гемолитическая анемия;
- беременность и период грудного вскармливания.
- детский возраст (отсутствие достаточных данных по эффективности и безопасности).

Передозировка

При применении в дозах, превышающих рекомендуемые, флударабин вызывает развитие лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или СОЗЛ. Симптомы могут включать головную боль, тошноту, рвоту, судороги, нарушения зрения (такие как потеря зрения), нарушение чувствительности и очаговую неврологическую симптоматику, а также неврит зрительного нерва и папиллит, спутанность сознания, сонливость, ажитацию, парепарез/квадропарез, мышечную спастичность и недержание, необратимые изменения в ЦНС, включая слепоту, кому и смерть.

Применение препарата в дозах, превышающих рекомендуемые, также связано с развитием тяжелой тромбоцитопении и нейтропении вследствие подавления функции костного мозга.

Лечение. Специфический антидот при передозировке флударабина неизвестен. *Лечение заключается в прекращении приема препарата и проведении поддерживающей терапии.*

С О Б Л А С О В А Н О
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 Республики Беларусь
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Особые указания

Флударабел является сильнодействующим противоопухолевым средством, применение которого может сопровождаться развитием выраженных нежелательных реакций. При терапии препаратом Флударабел рекомендуется периодически оценивать показатели периферической крови для выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопении, тщательно контролировать концентрацию креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина, а также осуществлять тщательный мониторинг за функцией ЦНС с целью своевременного выявления возможных неврологических расстройств.

Нейротоксичность. Во время исследований с использованием различных доз флударабина у пациентов с острым лейкозом внутривенное введение флударабина в высоких дозах сопровождалось развитием серьезных неврологических симптомов, включая слепоту, кому и смерть. Симптомы появлялись через 21-60 дней с момента получения последней дозы и наблюдались у 36 % пациентов, которым внутривенно вводили препарат в дозе, приблизительно в четыре раза превышающей рекомендованные (96 мг/м²/сутки в течение 5-7 дней). У пациентов, которым вводили препарат в диапазоне доз, рекомендованных для лечения ХЛЛ и неходжкинской лимфомы низкой степени злокачественности, тяжелые токсические симптомы со стороны ЦНС наблюдались редко ($> 1/10000 - < 1/1000$) (кома, судороги и тревожное возбуждение) или нечасто ($> 1/1000 - < 1/100$) (спутанность сознания).

Влияние длительного приема флударабина на ЦНС неизвестно. Однако в некоторых исследованиях показано, что при относительно продолжительном применении (до 26 курсов лечения) препарат Флударабел в рекомендованной дозе переносится пациентами удовлетворительно.

Применение флударабина может быть связано с развитием лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии, СОЗЛ.

Эти заболевания могут развиваться в следующих случаях:

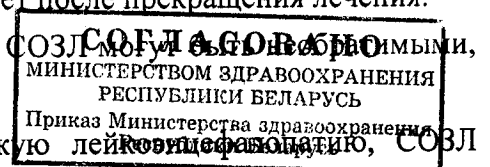
- при применении в рекомендованных дозах:
 - когда препарат применяется после или в комбинации с препаратами, использование которых также приводит к развитию лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии, СОЗЛ;
 - когда препарат применяется у пациентов с факторами риска (краниальное облучение или общее (тотальное) облучение всего тела, трансплантация гемопоэтических клеток, реакция «трансплант против хозяина», почечная недостаточность или почечная энцефалопатия).
- при применении в дозах, превышающих рекомендованные дозы.

Симптомы лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии, СОЗЛ могут включать головную боль, тошноту и рвоту, судороги, зрительные нарушения (такие как потеря зрения), нарушение чувствительности, очаговую неврологическую симптоматику, а также неврит зрительного нерва и папиллит, спутанность сознания, сонливость, агитацию, папапарез/квадропарез, мышечную спастичность, недержание и кому.

Неврологические симптомы могут проявляться после прекращения приема флударабина. Сообщалось о развитии энцефалопатии у пациентов спустя 4,8 лет после прекращения лечения.

Лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия, СОЗЛ могут быть обратимыми, жизнеугрожающими или фатальными.

При подозрении на лейкоэнцефалопатию, острую токсическую лейкоэнцефалопатию, СОЗЛ лечение флударабином должно быть прекращено. Пациенты должны находиться под наблюдением



медицинского персонала, им необходимо сделать томографию головного мозга (предпочтительно магнитно-резонансную томографию). Если диагноз подтверждается, то терапия флударабином должна быть прекращена навсегда.

Ослабленное состояние здоровья. Пациентам с ослабленным состоянием здоровья необходимо назначать Флударабел с осторожностью и после тщательного анализа соотношения риск/польза. Это особенно важно для пациентов с тяжелыми нарушениями функций костного мозга (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), иммунодефицитом или оппортунистическими инфекциями в анамнезе. На фоне терапии флударабином было отмечено развитие серьезных оппортунистических инфекций, в некоторых случаях, приводящих к смерти.

У пациентов с повышенным риском развития оппортунистических инфекций необходимо рассмотреть вопрос о назначении профилактической терапии.

Миелосупрессия. Сообщалось о развитии миелосупрессии, в частности анемии, тромбоцитопении и нейтропении, у пациентов на фоне лечения флударабином. При терапии флударабином у пациентов с солидными опухолями наибольшее снижение количества гранулоцитов в среднем наблюдалось на 13-й день (от 3 до 25 дней), тромбоцитов – на 16-й день (от 2 до 32 дней) от начала лечения. Большинство пациентов имели гематологические нарушения до начала лечения вследствие болезни или вследствие предшествующего миелосупрессивного лечения.

Может наблюдаться кумулятивная миелосупрессия. Несмотря на то, что миелосупрессия, вызванная химиотерапией, часто является обратимой, введение флударабина требует тщательного гематологического контроля.

Сообщалось о нескольких случаях гипоплазии или аплазии костного мозга у взрослых пациентов, проявляющихся панцитопенией, иногда со смертельным исходом. Продолжительность клинически значимых эпизодов цитопении в зарегистрированных случаях варьировала от 2 месяцев до 1 года. Данные эпизоды наблюдались как у пациентов, которые предварительно получали лечение, так и у тех, кто ранее не лечился.

Прогрессирование заболевания. Есть сообщения о прогрессировании и трансформации ХЛЛ (например, синдром Рихтера).

Реакция «трансплантат против хозяина». Реакция «трансплантат против хозяина» (реакция трансфузируемых иммунокомпетентных лимфоцитов на организм хозяина), возникающая после гемотрансфузий, наблюдалась после переливания необлученной крови пациентам, получавшим лечение флударабином. Сообщалось о высокой частоте летальных исходов вследствие этой реакции. В связи с этим, пациентам, нуждающимся в гемотрансфузиях и которые получают или получали лечение флударабином, необходимо переливать только облученную кровь.

Рак кожи. У пациентов во время или после лечения флударабином сообщалось об ухудшении или обострении существующих опухолевых поражений кожи, а также развитие новых злокачественных новообразований кожи.

Синдром лизиса опухоли. Сообщалось о развитии синдрома лизиса опухоли у пациентов с большой опухолевой массой. Поскольку применение препарата Флударабел может вызывать такую реакцию уже на первой неделе лечения, необходимо принять меры предотвращения развития этого осложнения у пациентов с риском развития этого осложнения.

Аутоиммунные заболевания. Вне зависимости от любых аутоиммунных процессов в анамнезе, а также результатов реакции Кумбса, зарегистрировано возникновение угрожающих жизни, а иногда

СОГЛАСОВАНО
Министерства здравоохранения
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

имеющих летальный исход аутоиммунных заболеваний (аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, пемфигус, синдром Эванса) во время или после лечения флударабином. У большинства пациентов с гемолитической анемией развивался рецидив гемолиза после повторного применения флударабина.

У больных, которые получают лечение препаратом Флударабел, необходимо проводить тщательный мониторинг для выявления симптомов гемолиза. В случае его обнаружения, рекомендуется прекратить лечение препаратом Флударабел. При аутоиммунной гемолитической анемии распространенными лечебными мероприятиями являются трансфузии облученной крови и применение глюкокортикостероидов.

Нарушения функции почек. Имеются ограниченные клинические данные о применении флударабина для лечения пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина <70 мл/мин). Флударабел должен применяться с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина находится в пределах 30-70 мл/мин) дозу препарата следует уменьшить до 50 %, а для оценки токсичности следует проводить тщательный гематологический мониторинг. Лечение препаратом Флударабел противопоказано, если клиренс креатинина менее 30 мл/мин.

Нарушения функции печени. Безопасность и эффективность флударабина не изучены у пациентов с нарушением функции печени. Следует с осторожностью назначать препарат Флударабел у данной группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста. Флударабел следует применять с осторожностью у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет). У пациентов в возрасте 65 лет и старше необходимо контролировать клиренс креатинина до начала лечения.

Вакцинация. Во время и после лечения препаратом Флударабел необходимо избегать вакцинации живыми вакцинами.

Контрацепция. Женщин детородного возраста необходимо информировать о потенциальном риске препарата для плода. Женщины и мужчины репродуктивного возраста должны избегать зачатия детей на фоне терапии флударабином и использовать эффективные меры контрацепции во время лечения и в течение не менее 6 месяцев после его прекращения.

Повторный курс лечения после начальной терапии препаратом Флударабел. При лечении пациентов, у которых первичная терапия препаратом Флударабел была эффективной, высока вероятность достичь повторный ответ при монотерапии этим препаратом. Следует избегать перехода от начальной терапии препаратом Флударабел на лечение хлорамбуцилом у пациентов, не ответивших на терапию препаратом Флударабел, поскольку большинство пациентов с устойчивостью к действию препарата Флударабел продемонстрировали перекрестную резистентность к терапии хлорамбуцилом.

Переход с таблеток препарата Флударабел на внутривенное применение. Имеются данные о более высокой частоте появления тошноты/рвоты у пациентов, принимавших таблетки, в сравнении с таковой у больных, которым назначали препарат для внутривенного введения. Если эти реакции составляют постоянную клиническую проблему, рекомендован перевод пациентов на препарат для внутривенного введения.

Вспомогательные вещества. Каждая таблетка Флударабел, покрытая плёночной оболочкой, содержит 60,0 мг лактозы моногидрата. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

галактозы, лактозной недостаточностью, мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует применять этот препарат.

Меры предосторожности

При обращении с препаратом Флударабел необходимо соблюдать все правила надлежащего обращения и утилизации цитотоксических препаратов. Беременным женщинам работать с препаратом Флударабел запрещено.

Беременность, грудное вскармливание

Применение препарата Флударабел противопоказано во время беременности. Препарат может оказывать неблагоприятное воздействие на плод.

Ввиду риска развития серьезных нежелательных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, Флударабел противопоказан к применению в период кормления грудью. При необходимости применения препарата Флударабел женщины, кормящие грудью, должны прекратить грудное вскармливание.

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, тревожность, возбуждение и судороги. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности. Скорость реакции может сильно снижаться вследствие недостаточной продолжительности сна, индивидуальной чувствительности к препарату.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

В ходе клинических исследований показано, что применение флударабина в комбинации с *пентостатином* (дезоксикоформицином) для лечения ХЛЛ часто приводило к летальному исходу из-за высокой легочной токсичности. Не рекомендуется применять Флударабел в комбинации с пентостатином (дезоксикоформицином).

Терапевтическая эффективность препарата может снижаться при одновременном приеме с *дипиридамолом* и другими *ингибиторами обратного захвата аденозина*.

Результаты проведенных клинических исследований и экспериментов *in vitro* свидетельствуют в пользу способности комбинации флударабина и *цитарабина* увеличивать концентрацию и внутриклеточную экспозицию арабинозил цитозин трифосфата (Ара-ЦТФ, активный метаболит цитарабина) в лейкозных клетках, при этом не влияя на концентрацию цитарабина в плазме и скорость его элиминации.

В ходе клинических исследований показано, что во время приема внутрь флударабина одновременное употребление пищи не влияет на фармакокинетические параметры препарата.

Форма выпуска

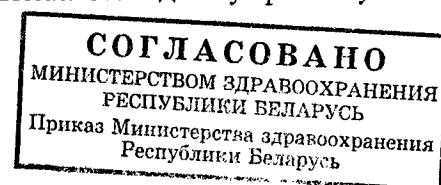
По 20 таблеток в пластиковых флаконах с ватой медицинской в качестве уплотнителя, укупоренных пластиковыми крышками с осушителем и контролем первого вскрытия. По одному флакону в картонной коробке с инструкцией по медицинскому применению.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света, влаги и недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.



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) 263-70-49

e-mail: reclamation@iboch.by

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь