

# Флудара - Fludara (флударабин)

## В/в введение

- В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ);
- неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности (НХЛ НЗ).

## Для приема внутрь

- В-клеточный хронический лимфолейкоз;
- неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности;
- фолликулярные В-клеточные лимфомы;
- лимфомы из клеток мантийной зоны.

## Владелец регистрационного удостоверения:

GENZYME EUROPE, B.V. (Нидерланды)

## Произведено:

BAYER SCHERING PHARMA, AG (Германия)

**Код АТХ:** L01BB05 (Fludarabine)

**Активное вещество:** флударабина фосфат (fludarabine phosphate) *USAN принятое к употреблению в США*

## Лекарственная форма

• Флудара®	Лиофилизат д/пригот. р-ра д/в/в введения 50 мг: фл. 5 шт. рег. №: П N013522/01 от 07.08.07 – Отмена Гос. регистрации
------------	--

# Форма выпуска, упаковка и состав препарата Флудара®

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** от оранжево-розового до розового цвета, капсуловидной формы, с гравировкой “LN” в правильном шестиугольнике на одной из сторон.

	<b>1 таб.</b>
флударабина фосфат	10 мг

**Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, кармеллоза натрия (натрия карбоксиметилцеллюлоза), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), тальк, титана диоксид, железа (II) оксид, железа (III) оксид.

5 шт. – блистеры (2) – пеналы пластиковые (1) – пачки картонные.

5 шт. – блистеры (3) – пеналы пластиковые (1) – пачки картонные.

5 шт. – блистеры (4) – пеналы пластиковые (1) – пачки картонные.

5 шт. – блистеры (5) – пеналы пластиковые (1) – пачки картонные.

**Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения** в виде порошка белого цвета.

	<b>1 фл.</b>
флударабина фосфат	50 мг

**Вспомогательные вещества:** маннитол, натрия гидроксид.

Флаконы (5) – поддоны (1) – пачки картонные.

**Клинико-фармакологическая группа:** Противоопухолевый препарат. Антиметаболит

**Фармако-терапевтическая группа:** Противоопухолевое средство, антиметаболит

# Фармакологическое действие

Противоопухолевый препарат, антиметаболит. Представляет собой фторированный нуклеотидный аналог противовирусного средства видарабина, 9-β-D-арабинофуранозиладенина (ара-А), который относительно устойчив к дезаминированию аденозиндезаминазой.

В организме человека флударабина фосфат быстро дефосфорилируется до 2-фтор-ара-А, который, захватываясь клетками, затем внутриклеточно фосфорилируется до активного трифосфата (2-фтор-ара-АТФ). Этот метаболит ингибирует РНК-редуктазу, ДНК-полимеразу (альфа, дельта и ипсилон), ДНК-праймазу и ДНК-лигазу, что ведет к нарушению синтеза ДНК. Кроме того, частично ингибируется РНК-полимераза II с последующим снижением белкового синтеза.

## Фармакокинетика

Не выявлено четкой корреляции между фармакокинетикой флударабина и его лечебным эффектом у онкологических больных, при этом частота обнаружения нейтропении и изменения гематокрита является дозозависимой.

### *Распределение и метаболизм*

Флударабина фосфат (2-фтор-ара-АМФ) является водорастворимым предшественником флударабина (2-фтор-ара-А), в организме человека 2-фтор-ара-АМФ быстро и полностью дефосфорилируется до нуклеозида 2-фтор-ара-А.

Связывание с белками плазмы крови незначительное.

2-фтор-ара-А активно транспортируется в лейкемические клетки, после этого рефосфорилируется до монофосфата и частично до ди- и трифосфата. Трифосфат (2-фтор-ара-АТФ) является основным внутриклеточным метаболитом и единственным из известных метаболитов, обладающих цитотоксической активностью. Концентрация 2-фтор-ара-АТФ в лейкемических клетках была значительно выше, чем его  $C_{\max}$  в плазме, что указывает на кумуляцию вещества в опухолевых клетках.

$T_{1/2}$  2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней составляет в среднем от 15 до 23 ч.

### *Выведение*

2-фтор-ара-А выводится преимущественно почками (от 40% до 60% введенной в/в дозы).

## **Показания препарата Флудара®**

### **В/в введение**

- В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ);
- неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности (НХЛ НЗ).

### **Для приема внутрь**

- В-клеточный хронический лимфолейкоз;
- неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности;
- фолликулярные В-клеточные лимфомы;
- лимфомы из клеток мантийной зоны.

## **Режим дозирования**

Препарат назначают **взрослым**.

### **В/в введение**

Рекомендуемая доза составляет 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела ежедневно в течение 5 дней каждые 28 дней.

Содержимое каждого флакона следует растворить в 2 мл воды для инъекций. В 1 мл приготовленного раствора содержится 25 мг флударабина фосфата.

Требуемую дозу (рассчитанную исходя из поверхности тела больного) набирают в шприц. Затем эту дозу разводят в 10 мл 0.9% раствора натрия хлорида и вводят в/в струйно или разводят в 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно примерно в течение 30 мин.

## Для приема внутрь

Рекомендуемая доза составляет 40 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела ежедневно в течение 5 дней каждые 28 дней. Препарат можно принимать как натощак, так и одновременно с приемом пищи.

Таблетки следует проглатывать целиком (не разжевывая и не разламывая), запивая водой.

Продолжительность лечения зависит от эффекта и переносимости препарата.

При *B-клеточном хроническом лимфолейкозе* препарат Флудара® следует применять до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, обычно – 6 циклов), после этого лечение следует прекратить.

При *неходжкинской лимфоме низкой степени злокачественности* лечение препаратом Флудара® рекомендуется проводить до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии). После достижения наибольшего эффекта следует рассмотреть необходимость проведения двух циклов консолидации. По данным клинических испытаний при НХЛ НЗ большинство больных получило не более 8 циклов лечения.

При **нарушении функции почек (КК 30-70 мл/мин)** необходимо уменьшить дозу на 50%. При проведении терапии у этих пациентов необходим постоянный гематологический контроль.

## Побочное действие

Частота нежелательных явлений указана на основании данных клинических исследований, независимо от причинно-следственной связи с применением препарата Флудара®, в соответствии со следующей градацией: очень часто ( $\geq 10\%$ ), часто ( $<10\% - \geq 1\%$ ), нечасто ( $<1\% - \geq 0.1\%$ ), редко ( $<0.1\% - \geq 0.01\%$ ).

*Инфекции:* присоединение вторичных инфекций/оппортунистических инфекций (например, реактивация латентных вирусов, в т.ч. вирусов герпеса и Эпштейна-Барр, прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия), пневмония; редко – лимфопролиферативные нарушения (связанные с

вирусом Эпштейна-Барр).

*Со стороны системы кроветворения:* очень часто – нейтропения, тромбоцитопения и анемия; часто – миелосупрессия.

У пациентов, получавших препарат Флудара® до, после или одновременно с алкилирующими цитотоксическими средствами или радиотерапией, в редких случаях наблюдался миелодиспластический синдром (МДС)/острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

*Со стороны иммунной системы:* нечасто – аутоиммунные нарушения (в т.ч. аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, пемфигус, синдром Эванса, приобретенная гемофилия).

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто – тошнота, рвота, диарея; часто – анорексия, стоматит, мукозит; нечасто – желудочно-кишечные кровотечения, нарушение показателей ферментов печени и поджелудочной железы.

*Со стороны обмена веществ:* нечасто – в результате лизиса опухоли может развиваться гиперурикемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гематурия, уратная кристаллурия и почечная недостаточность.

*Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* часто – периферическая невропатия; нечасто – спутанность сознания; редко – возбуждение, судороги, кома.

*Со стороны органа зрения:* часто – нарушения зрения; редко – неврит зрительного нерва, зрительная невропатия и слепота.

*Со стороны дыхательной системы:* очень часто – кашель; нечасто – одышка, легочный фиброз, пневмонит.

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

*Со стороны мочевыделительной системы:* редко – геморрагический цистит.

*Дерматологические реакции:* часто – кожная сыпь; редко – синдром

Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Сообщалось о редких случаях усиления роста имеющегося рака кожи, а также развития рака кожи во время или после лечения препаратом Флудара®.

*Прочие:* очень часто – повышение температуры тела, повышенная утомляемость, слабость; часто – озноб, недомогание, отеки.

## Противопоказания к применению

- нарушения функции почек (КК<30 мл/мин);
- декомпенсированная гемолитическая анемия;
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* после тщательной оценки соотношения риск/польза следует применять у ослабленных пациентов, при выраженном снижении функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), при почечной недостаточности, иммунодефиците, оппортунистических инфекциях в анамнезе, у детей и пациентов старше 75 лет.

## Применение при беременности и кормлении грудью

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

**Женщины и мужчины детородного возраста** должны использовать надежные методы контрацепции во время и не менее 6 мес после окончания терапии.

## Применение при нарушениях функции

## **почек**

**Пациентам с нарушениями функции почек и КК от 30 до 70 мл/мин** дозу препарата уменьшают на 50%. При этом необходим постоянный гематологический контроль для оценки токсичности. При **КК менее 30 мл/мин** препарат Флудара® противопоказан.

## **Применение у детей**

*С осторожностью* после тщательной оценки соотношения риск/польза возможно применять у детей.

## **Применение у пожилых пациентов**

*С осторожностью* после тщательной оценки соотношения риск/польза следует применять у пациентов старше 75 лет

## **Особые указания**

Лечение препаратом Флудара® следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения цитотоксических средств.

Препарат Флудара® следует вводить только в/в. Не было сообщений о возникновении выраженных локальных побочных реакций при введении препарата Флудара® экстравазально. Однако необходимо избегать случайного внесосудистого введения препарата.

При терапии препаратом Флудара® рекомендуется периодически оценивать показатели периферической крови для выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопении, тщательно контролировать концентрацию креатинина в сыворотке крови и КК, а также осуществлять тщательный мониторинг за функцией ЦНС с целью своевременного выявления возможных неврологических расстройств.

Угнетение костного мозга обычно носит обратимый характер. При терапии

препаратом Флудара® солидных опухолей у взрослых наибольшее снижение числа нейтрофилов в среднем наблюдается на 13-й день (3-25 день) от начала лечения, тромбоцитов – в среднем на 16-й день (2-32 день). Миелосупрессия может быть выраженной и иметь кумулятивный характер. Было описано несколько случаев гипоплазии или аплазии костного мозга у взрослых, проявляющихся панцитопенией, иногда с летальным исходом. Продолжительность клинически значимой панцитопении составляла от 2 месяцев до 1 года. Данные эпизоды были выявлены как у ранее леченных, так и нелеченных пациентов.

Эффекты длительного применения препарата Флудара® на ЦНС неизвестны. Однако в некоторых исследованиях было показано, что при относительно продолжительном применении (до 26 курсов терапии) препарата Флудара® удовлетворительно переносится пациентами.

На фоне терапии препаратом Флудара® было отмечено развитие серьезных оппортунистических инфекций, в некоторых случаях приводящих к смерти. Пациентам с повышенным риском развития оппортунистических инфекций рекомендовано проведение профилактической терапии.

Вне зависимости от наличия или отсутствия аутоиммунных процессов в анамнезе, а также результатов пробы Кумбса было описано возникновение угрожающих жизни, а иногда и смертельных аутоиммунных реакций (аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, пемфигус, синдром Эванса) во время или после лечения препаратом Флудара®. У большинства больных с гемолитической анемией отмечался рецидив гемолиза после провокационной пробы с препаратом Флудара®. Больные, получающие лечение препаратом Флудара®, должны тщательно наблюдаться на предмет появления признаков гемолитической анемии. В случае развития гемолиза рекомендуется прекращение терапии препаратом Флудара®. Наиболее распространенными лечебными мероприятиями при гемолитической анемии являются трансфузии облученной крови и терапия ГКС.

В редких случаях у пациентов, получавших препарат Флудара® до, после или

одновременно с алкилирующими цитотоксическими средствами или радиотерапией, наблюдались миелодиспластический синдром (МДС)/острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). При монотерапии препаратом Флудара® МДС/ОМЛ не наблюдались.

Реакция “трансплантат против хозяина” (реакция трансфузируемых иммунокомпетентных лимфоцитов против хозяина), возникающая в результате гемотрансфузий, наблюдался после переливания необлученной крови больным, получавшим лечение препаратом Флудара®. Сообщалось о высокой частоте смертельных исходов, как следствии этой болезни. В связи с этим пациентам, которые нуждаются в гемотрансфузиях и которые получают или получали лечение препаратом Флудара®, следует переливать только облученную кровь.

Т.к. препарат Флудара® может вызывать лизис опухоли уже на первой неделе терапии, следует соблюдать осторожность при лечении больных с риском развития этого синдрома (особенно при большой опухолевой массе).

В связи с недостаточным количеством клинических данных по применению препарата Флудара® у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) препарат Флудара® в этом возрасте следует назначать с осторожностью.

Следует иметь в виду, что пациенты, резистентные к терапии препаратом Флудара®, в большинстве случаев проявляют резистентность и к хлорамбуцилу.

Во время и после лечения препаратом Флудара® следует избегать вакцинации живыми вакцинами.

#### *Использование в педиатрии*

Эффективность и безопасность применения препарата Флудара® у детей не установлены.

*Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами*

Некоторые побочные реакции препарата, такие как повышенная усталость, слабость, нарушения зрения могут отрицательно влиять на способность к управлению автомобилем и выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

## **Правила обращения с препаратом**

При обращении с флударабином следует соблюдать все инструкции, принятые для использования и уничтожения цитотоксических препаратов. Следует избегать вдыхания препарата. Рекомендуются использование защитных очков и латексных перчаток. В случае попадания раствора на кожу или слизистые оболочки эти участки следует тщательно промыть водой с мылом. В случае попадания в глаза следует тщательно промыть глаза большим количеством воды. Беременным женщинам работать с препаратом Флудара® запрещено.

## **Передозировка**

*Симптомы:* препарат Флудара® в высоких дозах вызывает необратимые изменения в ЦНС, включающие слепоту, кому и летальный исход. При применении препарата Флудара® в дозах, в 4 раза превышающих рекомендуемые (96 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 5-7 дней), нейротоксичность наблюдалась примерно у 36% больных, при этом симптомы нейротоксичности появлялись на 21-60-й день после введения последней дозы.

Применение в высоких дозах также связано с развитием выраженной тромбоцитопении и нейтропении вследствие подавления функции костного мозга.

*Лечение:* прекращение введения препарата и проведение поддерживающей терапии, специфический антидот неизвестен.

## **Лекарственное взаимодействие**

Применение препарата Флудара® в комбинации с пентостатином

(дезоксикоформицином) для лечения ХЛЛ часто приводило к летальному исходу из-за высокой легочной токсичности. Поэтому не рекомендуется назначать препарат Флудара® в комбинации с пентостатином.

Дипиридамол или другие ингибиторы обратного захвата аденозина могут уменьшить терапевтическую эффективность препарата Флудара®.

Раствор препарата Флудара® для в/в введения нельзя смешивать с другими препаратами.

## **Условия хранения препарата Флудара®**

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

## **Срок годности препарата Флудара®**

Срок годности – 3 года.

Восстановленный раствор следует использовать не позднее, чем через 8 ч после приготовления.

## **Условия реализации**

Препарат отпускается по рецепту.