



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФЛУДАРАБЕЛ, 50 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций.

Международное непатентованное наименование:

Fludarabine.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая ампула/флакон содержит *действующее вещество* – флударабина фосфат - 50,0 мг. Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций.

Порошок или пористая масса белого цвета, уплотненная в таблетку.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение В-клеточного хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) у пациентов старше 18 лет с достаточным резервом костного мозга.

Терапию препаратом 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 А / В по Binet), при которых пациент имеет симптомы, связанные с заболеванием, или признаки прогрессирующего заболевания.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение лекарственным препаратом Флударабел следует проводить под контролем квалифицированного специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Рекомендуемая доза составляет 25 мг флударабина фосфата/м² площади поверхности тела внутривенно один раз в день непрерывными курсами по 5 дней каждые 28 дней. Перед использованием сухое вещество, содержащееся в ампуле/флаконе, растворяют в 2 мл стерильной воды для инъекций; 1 мл полученного раствора будет содержать 25 мг флударабина фосфата (см. раздел 6.6).

Препарат в необходимой дозе, рассчитанной в соответствии с площадью поверхности тела пациента, набирают в шприц и разводят в 100-250 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Длительность инфузии составляет около 30 минут. Раствор Флударабела для внутривенного введения не следует смешивать с другими препаратами.

Продолжительность лечения зависит от эффективности и переносимости препарата. У пациентов с хроническим лимфолейкозом лечение продолжают до достижения максимального улучшения (полной или частичной ремиссии, которая обычно наступает после 6 циклов), после чего лечение должно быть прекращено.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Поскольку данные о применении Флударабела у пациентов пожилого возраста (старше

75 лет) ограничены, препарат следует применять с осторожностью у данной категории пациентов. У пациентов в возрасте старше 65 лет следует измерять клиренс креатинина (см. «Пациенты с почечной недостаточностью» и раздел 4.4).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов со сниженной функцией почек необходима коррекция дозы. При клиренсе креатинина от 30 до 70 мл/мин необходимо уменьшить дозу на 50% и проводить тщательный гематологический контроль для оценки токсичности (см. раздел 4.4).

При клиренсе креатинина <30 мл/мин применение препарата Флударабел противопоказано.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Флударабел у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Флударабел не рекомендуется для применения у детей.

Способ применения

Только для внутривенного применения.

Не было сообщений о возникновении выраженных локальных нежелательных реакций при введении Флударабела экстравазально. Однако необходимо избегать случайного внесосудистого попадания препарата. Перед введением препарат необходимо развести согласно инструкции, представленной в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- почечная недостаточность с клиренсом креатинина <30 мл/мин;
- декомпенсированная гемолитическая анемия;
- период кормления грудью.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Миелосупрессия

Сообщалось о миелосупрессии тяжелой степени, особенно анемии, тромбоцитопении и нейтропении у пациентов, которых лечили препаратом Флударабел. В исследовании 1-й фазы, которое проводилось с участием пациентов с солидными опухолями, среднее время достижения низкого количества гранулоцитов составляло 13 дней (от 3 до 25 дней) и для тромбоцитов – 16 дней (от 2 до 32 дней). Большинство пациентов имели гематологические нарушения до начала лечения вследствие болезни или вследствие предшествующего лечения, повлекшего миелосупрессию.

Может наблюдаться кумулятивная миелосупрессия. Хотя миелосупрессия, вызванная химиотерапией, часто является обратимой, введение флударабина требует тщательного гематологического мониторинга.

Флударабел является сильнодействующим противоопухолевым препаратом с потенциально возможными выраженными токсическими нежелательными реакциями. Пациентов, которые проходят лечение препаратом Флударабел, необходимо тщательно обследовать для выявления признаков гематологической и негематологической токсичности. Для выявления развития анемии, нейтропении и тромбоцитопении рекомендуется периодически проводить общий анализ периферической крови.

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

предварительно леченных пациентов, так и у тех, кто ранее не лечился. Как и при использовании других цитотоксических препаратов, необходима осторожность при терапии Флударабелом, если в ходе дальнейшего лечения планируется забор гемопоэтических стволовых клеток.

Аутоиммунные заболевания

Было зарегистрировано, что, независимо от любых аутоиммунных процессов в анамнезе или состояния реакции Кумбса, во время или после лечения препаратом Флударабел могут возникать аутоиммунные явления, угрожающие жизни и иногда имеющие летальный исход (см. раздел 4.8). У большинства пациентов с гемолитической анемией отмечался рецидив гемолиза после возобновления терапии. Пациентов, получающих лечение препаратом Флударабел, следует тщательно наблюдать для своевременного выявления признаков аутоиммунной гемолитической анемии.

Прекращение терапии препаратом Флударабел рекомендуется в случае гемолиза. В случае возникновения аутоиммунной гемолитической анемии распространенными лечебными мероприятиями являются переливание крови (облученной, см. ниже) и применение глюкокортикоидных препаратов.

Нейротоксичность

Влияние Флударабела на центральную нервную систему в условиях длительного применения неизвестно.

Тем не менее, в некоторых исследованиях пациенты удовлетворительно переносили терапию флударабином в рекомендованных дозах в течение длительного периода времени (до 26 курсов терапии).

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

При применении высоких доз во время исследований с введением различных доз пациентам с острым лейкозом внутривенное введение флударабина сопровождалось серьезными неврологическими нежелательными реакциями, включая слепоту, кому и смерть. Симптомы появлялись через 21-60 дней с момента получения последней дозы. Такое тяжелое поражение центральной нервной системы возникло у 36% пациентов, которым вводили внутривенно дозу, в четыре раза превышающую (96 мг/м²/сутки в течение 5-7 дней) дозу, рекомендованную при лечении ХЛЛ. У пациентов, которым вводили дозы, рекомендованные для лечения ХЛЛ, тяжелые токсические поражения центральной нервной системы наблюдались редко (кома, судороги и агитация) или нечасто (спутанность сознания) (см. раздел 4.8).

В постмаркетинговом опыте применения сообщалось, что нейротоксичность может возникать раньше или позже, чем при клиническом применении.

С применением флударабина может быть связано развитие лейкоэнцефалопатии (ЛЭ), острой токсической лейкоэнцефалопатии (ОТЛЭ) или синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ). Данные нарушения могут возникать:

- при применении флударабина в рекомендуемой дозе:
 - в случае, если флударабин применяется после или в комбинации с препаратами, которые, как известно, вызывают развитие ЛЭ, ОТЛЭ 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», почечная недостаточность или печеночная энцефалопатия;
- при применении флударабина в дозах, превышающих рекомендованные дозы.

Симптомы ЛЭ, ОТЛЭ или СОЗЛ могут включать головную боль, тошноту и рвоту, судороги, зрительные расстройства, такие как потеря зрения, нарушение чувствительности, очаговые неврологические нарушения, а также неврит зрительного

нерва и папиллит, спутанность сознания, сонливость, ажитацию, парапарез/квадрипарез, мышечную спастичность и недержание мочи.

Течение ЛЭ, ОТЛЭ или СОЗЛ может носить необратимый, опасный для жизни характер или приводить к летальному исходу.

При подозрении на ЛЭ, ОТЛЭ или СОЗЛ лечение флударабином 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.

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о синдроме лизиса опухоли у пациентов с большой опухолевой массой. Поскольку применение препарата Флударабел может ассоциироваться с такой реакцией уже на первой неделе лечения, необходимо принять меры предосторожности для предотвращения развития данного осложнения у пациентов группы риска. Таким пациентам рекомендована госпитализация во время первого курса терапии.

Реакция «трансплантат против хозяина», связанная с трансфузией

Трансфузионно-ассоциированная реакция «трансплантат против хозяина» (реакция на трансфузию 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 временном ухудшении или рецидиве уже существующих опухолевых поражений кожи, а также о появлении новых злокачественных новообразований кожи во время или после внутривенного введения флударабина.

Пациенты с ослабленным состоянием здоровья

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

Нарушение функции почек

Общий клиренс основного метаболита плазмы 2-Ф-ара-А коррелирует с клиренсом креатинина, что указывает на важность пути почечной экскреции для элиминации этого соединения. У пациентов со сниженной функцией почек наблюдалось более высокая системная экспозиция метаболита (AUC 2Ф-ара-А). Опыт клинического применения препарата у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина <70 мл/мин) ограничен.

Пациентам с почечной недостаточностью Флударабел следует назначать с осторожностью. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина от 30 до 70 мл/мин) дозу препарата необходимо уменьшить на 50%, а состояние пациента следует тщательно контролировать (см. раздел 4.2). Лечение флударабином противопоказано при клиренсе креатинина <30 мл/мин (см. раздел 4.3).

Пациенты пожилого возраста

Поскольку данные о применении Флударабела у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) ограничены, препарат следует применять с осторожностью у данной категории пациентов (см. раздел 4.2). У пациентов в возрасте старше 65 лет следует измерять клиренс креатинина (см. «Нарушение функции почек» и раздел 4.2).

Беременность

Флударабел не следует применять во время беременности, за исключением случаев

крайней необходимости (например, в случае угрозы жизни, отсутствия альтернативного более безопасного лечения без снижения терапевтического эффекта, отсутствие возможности обойтись без лечения). Препарат может отрицательно влиять на плод (см. разделы 4.6 и 5.3). Врач может рассмотреть вопрос о возможности его применения только в случае, если потенциальная польза от такого лечения превышает потенциальный риск для плода.

Женщинам репродуктивного возраста следует избегать наступления беременности во время лечения препаратом Флударабел. Женщин репродуктивного возраста необходимо проинформировать о потенциальном риске препарата для плода.

Контрацепция

Женщины или мужчины репродуктивного возраста должны применять эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 6 месяцев после его прекращения (см. раздел 4.6).

Вакцинация

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

Повторное лечение после начального лечения препаратом Флударабел

Следует избегать перехода от начальной терапии препаратом Флударабел на лечение хлорамбуцилом в случае отсутствия ответа на терапию препаратом Флударабел, поскольку большинство пациентов, которые были устойчивыми к лечению Флударабелом, продемонстрировали также устойчивость к терапии хлорамбуцилом.

Вспомогательные вещества

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Применение флударабина в комбинации с пентостатином (дезоксикоформицином) для лечения рефрактерного хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) часто приводило к летальному исходу из-за высокой летальной легочной токсичности, поэтому не рекомендуется одновременное применение препарата Флударабела с пентостатином. Терапевтическая эффективность флударабина может снижаться при одновременном применении с дипиридамолом и другими ингибиторами захвата аденозина.

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 цитарабина в плазме и скорость его элиминации не изменяются.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В доклинических исследованиях на крысах продемонстрирована способность флударабина и/или его метаболитов проникать через плаценту. Результаты исследований эмбриотоксичности при внутривенном применении у крыс и кроликов указывают на эмбриолетальное и тератогенное действие препарата в терапевтических дозах (см. раздел 5.3).

Имеются ограниченные данные о применении флударабина в первом триместре беременности.

Флударабел не следует применять во время беременности, за исключением случаев крайней необходимости (например, в случае угрозы жизни, отсутствия альтернативного более безопасного лечения без снижения терапевтического эффекта, отсутствие возможности обойтись без лечения). Препарат может отрицательно влиять

на плод.

Врач может рассмотреть вопрос о возможности его применения только в случае, если потенциальная польза от такого лечения превышает потенциальный риск для плода.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли флударабин и его метаболиты в грудное молоко.

Однако данные доклинических исследований свидетельствуют, 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 противопоказан к применению в период кормления грудью (см. раздел 4.3).

Фертильность

Женщины репродуктивного возраста должны быть проинформированы о потенциальном риске препарата для плода.

Женщины и мужчины репродуктивного возраста должны применять эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 6 месяцев после его прекращения (см. раздел 4.4).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Флударабел может снижать способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, поскольку при его применении наблюдались такие нежелательные реакции как усталость, слабость, нарушение зрения, спутанность сознания, житация и судороги.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

На основании опыта применения препарата Флударабел наиболее распространенными нежелательными реакциями являются миелосупрессия (нейтропения, тромбоцитопения и анемия), инфекционные заболевания, включая пневмонию, кашель, лихорадку, усталость, слабость, тошноту, рвоту и диарею. Другими часто сообщаемыми нежелательными реакциями являются озноб, отеки, недомогание, периферическая невропатия, 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.

В таблице ниже нежелательные реакции распределены по системно-органным классам в соответствии с MedDRA. Их частота базируется на данных клинических испытаний, независимо от причинно-следственной связи с применением флударабина. Единичные нежелательные реакции были установлены, главным образом, по результатам пострегистрационных сообщений.

Нежелательные реакции классифицированы по частоте следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции внутри каждого системно-органного класса указаны в порядке убывания их серьезности.

Системно-органные классы	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
--------------------------	-------------	-------	---------	-------

Системно-органные классы	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии	Инфекции/оппортунистические инфекции (реактивация латентных вирусов, в том числе прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, вирус опоясывающего герпеса, вирус Эпштейна-Барр), пневмония			Лимфопролиферативные заболевания (ассоциированные с вирусом Эпштейна-Барр)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Миелодиспластический синдром и острый миелоидный лейкоз (в основном у пациентов, получающих флударабин до, после или одновременно с алкилирующими цитотоксическими препаратами, ингибиторами топоизомеразы или лучевой терапией)		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения, анемия, тромбоцитопения	Миелосупрессия		
Нарушения со стороны иммунной системы			Аутоиммунные заболевания (включая аутоиммунную гемолитическую анемию, синдром Эванса, тромбоцитопеническую	

Системно-органные классы	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
			пурпуру, приобретенную гемофилию, пузырчатку)	
Нарушения метаболизма и питания		Анорексия	Синдром лизиса опухоли (включая почечную недостаточность, метаболический ацидоз, гиперкалиемию, гипокальциемию, гиперурикемию, гематурию, уратную кристаллурцию, гиперфосфатемию)	
Нарушения со стороны нервной системы		Периферическая нейропатия	Спутанность сознания	Кома, судороги, ажитация
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушения зрения		Слепота, неврит зрительного нерва, нейропатия зрительного нерва
Нарушения со стороны сердца				Сердечная недостаточность, аритмия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель		Легочная токсичность (включая легочный фиброз, пневмонит, одышку)	
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота, рвота, диарея	Стоматит	Желудочно-кишечные кровотечения, изменения уровня ферментов поджелудочной железы	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Изменения уровня ферментов печени	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь		Рак кожи, эпидермальный токсический некролиз (синдром Лайелла),

Системно-органные классы	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
				синдром Стивенса-Джонсона
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка, усталость, слабость	Отек, мукозит, озноб, недомогание		

Нежелательные реакции, установленные по результатам пострегистрационных сообщений (частота неизвестна)

Нарушения со стороны нервной системы:

- внутримозговое кровоизлияние;
- лейкоэнцефалопатия (см. раздел 4.4);
- острая токсическая лейкоэнцефалопатия (см. раздел 4.4);
- синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ) (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

- легочное кровотечение.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

- геморрагический цистит.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>.

4.9. Передозировка

Применение флударабина в дозах, превышающих рекомендуемые, вызывает развитие лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ). Симптомы могут включать головную боль, тошноту и 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 мочи, необратимые изменения в центральной нервной системе, включающие слепоту, кому и смерть. Применение в дозах, превышающих рекомендуемые, также связано с развитием тяжелой тромбоцитопении и нейтропении вследствие подавления функции костного мозга.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые препараты. Антиметаболиты. Аналоги пурина.

Код АТС: L01BB05.

Механизм действия

Флударабел содержит флударабина фосфат, водорастворимый фторированный нуклеотид, аналог противовирусного препарата видарабина, 9-β-D-арабинофуранозиладенина (ара-А), который относительно устойчив к дезаминированию аденозилдеаминазы.

Флударабин фосфат быстро дефосфорилируется до соответствующего нуклеозида, 2-фтор-ара-А, который путем активного транспорта переносится в клетки, где фосфорилируется внутриклеточной дезоксицитидинкиназой до активного метаболита, трифосфата (2-фтор-ара-АТФ). Основное действие этого метаболита заключается в угнетении синтеза ДНК посредством ингибирования клеточных рибонуклеотидредуктазы, ДНК-полимераз α/δ и ε, а также ДНК-праймазы и ДНК-лигазы. Кроме того, происходит частичное ингибирование РНК-полимеразы II и последующее снижение синтеза белка.

Хотя некоторые аспекты механизма действия 2-фтор-ара-А пока неясны, предполагается, что воздействие на синтез ДНК, РНК и белка способствует ингибированию роста клеток, при этом доминирующим фактором является ингибирование синтеза ДНК. Кроме того, исследования *in vitro* показали, что воздействие 2Ф-ара-А на лимфоциты пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) активирует механизм интенсивной фрагментации ДНК и гибель клеток, характерную для апоптоза.

Клиническая эффективность и безопасность

Данные исследования III фазы 195 и 199 пациентов с ранее нелеченым В-клеточным хроническим лимфолейкозом, сравнивающих лечение флударабином и хлорамбуцилом (40 мг/м² каждые 4 недели) соответственно, показали следующие результаты: статистически значимо более высокие показатели общего и полного ответа флударабина как средства первого ряда по сравнению с хлорамбуцилом (61,1% против 37,6% и 14,9% против 3,4% соответственно); статистически значимо большую продолжительность ответа (19 мес против 12,2 мес) и время до прогрессирования (17 мес против 13,2 мес) у пациентов в группе флударабина. Медиана выживаемости в двух группах пациентов составила 56,1 мес для флударабина и 55,1 мес для хлорамбуцила, недостоверная разница также была показана по состоянию здоровья. Доля пациентов, у которых сообщалось о токсичности, была сопоставима между пациентами, получавшими флударабин (89,7%), и пациентами, получавшими хлорамбуцил (89,9%). В то время как разница в общей частоте гематологической токсичности между двумя группами лечения была незначительной, значительно большее количество пациентов, принимавших препарат флударабин, сообщали о токсичности со стороны лейкоцитов ($p = 0,0054$) и лимфоцитов ($p = 0,0240$), чем пациенты, получавших хлорамбуцил.

Доля пациентов, у которых наблюдались тошнота, рвота и диарея, была значительно ниже в группе флударабина ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ и $p = 0,0489$ соответственно), чем у пациентов, получавших хлорамбуцил. О печеночной недостаточности также сообщалось значительно меньше в группе флударабина ($p = 0,0487$), чем в группе хлорамбуцила.

У пациентов, у которых наблюдался ответ на первичную терапию флударабином, высока вероятность вновь достичь ответа на лечение при монотерапии этим

препаратом.

Данные рандомизированного исследования 208 пациентов с ХЛЛ стадии В или С по Binet применения флударабина по сравнению с циклофосфамидом, адриамицином и преднизолоном (САР) выявило следующие результаты в подгруппе из 103 ранее леченных пациентов: частота общего ответа и частота полного ответа были выше при применении флударабина по сравнению с САР (45% против 26% и 13% против 6% соответственно); продолжительность ответа и общая выживаемость были одинаковыми при применении флударабина и САР. В течение предусмотренного периода лечения 6 мес число летальных исходов составило 9 (флударабин) против 4 (САР).

Post-hoc анализ с использованием данных только до 6 месяцев после начала лечения выявил разницу между кривыми выживаемости подгруппы флударабина и САР в пользу схемы САР в подгруппе предварительно леченных пациентов стадии С по Binet.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика флударабина (2-фтор-ара-А) изучена при введении в виде внутривенных болюсных инъекций, коротких и длительных внутривенных инфузий, а также при введении внутрь флударабина фосфата (2-фтор-ара-АМФ).

Не было выявлено четкой корреляции между фармакокинетикой 2-фтор-ара-А и эффективностью лечения у онкологических пациентов. Однако возникновение нейтропении и изменений гематокрита указывает на то, что цитотоксичность флударабина фосфата вызывает дозозависимое угнетение кроветворения.

Распределение и метаболизм

2-фтор-ара-АМФ представляет собой растворимое в воде пролекарство, которое быстро и количественно дефосфорилирует в организме человека до нуклеозида флударабина (2-фтор-ара-А). Другой метаболит, 2-фтор-ара-гипоксантин, является основным метаболитом у собак, выделен у человека лишь в незначительной степени.

При первой 30-минутной инфузии флударабина в дозе 25 мг/м² у пациентов с ХЛЛ максимальная концентрация 2-фтор-ара-А в плазме составила 3,5–3,7 мкМ к концу инфузии. После пятого введения флударабина соответствующие значения уровня 2-фтор-ара-А составили 4,4–4,8 мкМ 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. Накопление 2-фтор-ара-А в течение нескольких курсов терапии можно исключить. Снижение концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови имеет трехфазный характер с периодом полувыведения в начальной фазе – около 5 минут, в промежуточной – 1-2 часа и в терминальной – около 20 часов.

Согласно результатам фармакокинетических исследований 2-фтор-ара-А, средний общий плазменный клиренс (CL) соответствует 79 ± 40 мл/мин/м² (2,2 ± 1,2 мл/мин/кг), а средний объем распределения (Vss) 83 ± 55 л/м² (2,4 ± 1,6 л/кг). При этом наблюдается высокая межиндивидуальная вариабельность показателей у различных пациентов. После внутривенного и перорального введения флударабин фосфата концентрация 2-фтор-ара-А в плазме крови и площадь под фармакокинетической кривой линейно возрастают с увеличением дозы, в то время как период полувыведения, плазменный клиренс и объем распределения не зависят от дозы.

Элиминация

Элиминация 2-фтор-ара-А осуществляется в основном почками. От 40 до 60 % введенной внутривенно дозы выводится с мочой. В исследовании баланса масс при введении ³H-2-фтор-ара-АМФ лабораторным животным показало полное выведение радиоактивно меченой субстанции в мочу.

Отдельные группы пациентов

Поскольку у пациентов с нарушением 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 с белками плазмы человека.

Клеточная фармакокинетика флударабина трифосфата

2-фтор-ара-А активно транспортируется в лейкоэмические клетки, после чего рефосфорилируется до монофосфата, а затем до ди- и трифосфата. Флударабина трифосфат (2-фтор-ара-АТФ) является основным внутриклеточным метаболитом и единственным известным метаболитом, обладающим цитотоксической активностью.

Максимальные концентрации 2-фтор-ара-АТФ в лейкоэмических лимфоцитах пациентов с ХЛЛ наблюдались в среднем через 4 часа после введения препарата и составляли около 20 мкМ при значительных вариациях показателей у различных пациентов.

Концентрация 2-фтор-ара-АТФ в лейкоэмических клетках значительно выше максимальной концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови, что указывает на накопление препарата в клетках-мишенях. При инкубации лейкоэмических 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. Период полувыведения 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней в среднем составляет 15 и 23 часа.

5.3. Данные доклинической безопасности

Системная токсичность

В исследованиях острой токсичности однократные дозы флударабина фосфата вызывали тяжелые симптомы интоксикации или смерть при дозах, примерно в два раза превышающих рекомендованную дозу. Как и ожидалось для цитотоксического препарата, органами-мишенями являлись костный мозг, лимфатические органы, слизистая желудочно-кишечного тракта, почки и мужские половые железы. У пациентов тяжелые нежелательные реакции наблюдались при применении ближе к рекомендуемой дозе (фактор 3-4) и включали тяжелую нейротоксичность, частично с летальным исходом (см. раздел 4.9).

Исследования системной токсичности многократных доз флударабина фосфата также показали ожидаемое воздействие на быстро пролиферирующие ткани при превышении рекомендуемой дозы. Тяжесть морфологических проявлений увеличивалась с увеличением дозы и длительности применения, при этом наблюдаемые изменения считались обратимыми. В принципе, имеющийся опыт терапевтического применения флударабина указывает на сопоставимый токсикологический профиль у человека, хотя у пациентов наблюдались дополнительные нежелательные реакции, такие как нейротоксичность (см. раздел 4.8).

Эмбриотоксичность

Результаты исследований эмбриотоксичности при внутривенном применении у крыс и кроликов указывают на эмбриолетальное и тератогенное действие препарата в терапевтических дозах, проявляющихся в пороках развития скелета, потере веса плода и постимплантационной потере. Ввиду небольшой разницы между тератогенными дозами у животных и рекомендуемой дозой для человека, а также по аналогии с другими антиметаболитами, которые, как предполагается, нарушают процесс дифференцировки, применение флударабина связано с соответствующим риском тератогенности для человека (см. раздел 4.6).

Генотоксичность, онкогенность

Было показано, что флударабин фосфат вызывает повреждение ДНК в тесте обмена сестринских хроматид, индуцирует хромосомные aberrации в цитогенетическом анализе *in vitro* и увеличивает количество микроядер в микроядерном тесте на мышах *in vivo*, но был отрицательным в тесте на мутацию генов и тестах на доминантную летальность у мышей-самцов. Таким образом, мутагенный потенциал был

продемонстрирован в соматических клетках, но не был продемонстрирован в клетках зародыша.

Известная активность флударабина фосфата на уровне ДНК и результаты испытаний на мутагенность являются основанием для подозрения на канцерогенный потенциал. Исследования на животных, непосредственно затрагивающие вопрос об онкогенности, не проводились, поскольку подозрение на повышенный риск возникновения вторичных опухолей вследствие терапии флударабином может быть подтвержден исключительно эпидемиологическими данными.

Местная переносимость

Согласно результатам доклинического исследования, при внутривенном введении флударабина отсутствует заметное местное раздражение в месте инъекции.

Даже в случае случайного внесосудистого попадания раствора после паравенозного, внутриартериального и внутримышечного введения, содержащего 7,5 мг флударабина фосфата/мл, не наблюдалось соответствующего местного раздражения.

Сходство характера наблюдаемых поражений в желудочно-кишечном тракте после внутривенного или внутрижелудочного введения в экспериментах на животных подтверждает предположение, что энтерит, вызванный флударабином, является системным эффектом.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол (манит)

Натрия гидроксида 1 М раствор (для корректировки pH).

6.2. Несовместимость

При отсутствии исследований совместимости данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности

Невскрытые ампулы/флаконы

2 года.

После приготовления раствора

С микробиологической точки зрения, готовый раствор рекомендуется использовать сразу после приготовления.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре от 2°C до 8°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мг в ампулы стеклянные вместимостью 5 мл или во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл, укупоренные пробками резиновыми и обкатанные колпачками алюминиевыми или комбинированными, или алюмопластиковыми.

По 5 ампул или 10 ампул вместе с листком-вкладышем и скарификатором ампульным помещают в пачку из картона. При использовании ампул с кольцом излома допускается упаковка ампул без скарификатора ампульного.

Каждый флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Приготовление раствора

Растворение и любое последующее разведение лекарственного препарата необходимо

проводить с использованием асептической техники в специально оборудованном месте. Готовить раствор рекомендуется непосредственно перед введением. Перед использованием сухое вещество, содержащееся в ампуле/флаконе, растворяют в 2 мл стерильной воды для инъекций; 1 мл полученного раствора будет содержать 25 мг флударабина фосфата. Диапазон pH конечного продукта составляет 7,2–8,2. Препарат в необходимой дозе, рассчитанной в соответствии с площадью поверхности тела пациента, набирают в шприц и разводят в 100-250 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Восстановленный раствор прозрачный и бесцветный. Перед использованием его следует осмотреть визуально.

Инструкция по обращению

Обращение медицинского персонала с флударабином требует соблюдения строгих мер предосторожности, гарантирующих защиту сотрудника и рабочего помещения. Беременные женщины не должны работать с препаратом.

Приготовление растворов для инъекций противоопухолевых препаратов должно проводиться специально обученными специалистами, знакомыми с используемыми лекарственными препаратами, в условиях, обеспечивающих защиту окружающей среды и особенно – защиту здоровья работающего с ними персонала.

Персонал должен быть обеспечен соответствующей защитной одеждой, включая халаты с длинными рукавами, защитные маски, шапочки, защитные очки, стерильные одноразовые перчатки, контейнеры и мешки для сбора отходов.

При попадании раствора на кожу или слизистые оболочки следует тщательно промыть это место водой с мылом. В случае попадания в глаза тщательно промойте их большим количеством воды. Следует избегать воздействия при вдыхании.

Лекарственный препарат предназначен только для однократного применения.

Утилизация

Остатки лекарственного препарата и материалы, которые использовались для растворения, разбавления и введения флударабина, должны быть уничтожены в соответствии с требованиями действующего законодательства в отношении удаления токсических отходов.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА