МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003052 - 190615
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Флударабин-ТЛ

Регистрационный номер:

Торговое название: Флударабин-ТЛ

Международное непатентованное название: Флударабин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой:

Действующее вещество:	
Флударабина фосфат	10,00 мг
Вспомогательные вещества:	
Лактозы моногидрат	74,75 мг
Целлюлоза микрокристаллическая	60,00 мг
Кроскармеллоза натрия	3,00 мг
Магния стеарат	1,50 мг
Кремния диоксид коллоидный (Аэросил)	0,75 мг
Состав пленочной оболочки:	
Пленочная оболочка Аквариус Прайм белый	5,00 мг
[гипромеллоза - 65 %, титана диоксид–25 %, макрогол – 10 %]	

Описание: Таблетки круглые, двояковыпуклые, белого цвета, покрытые пленочной оболочкой. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство - антиметаболит

Код АТХ: L01BB05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флударабина фосфат (2-фтор-ара-АМФ) – водорастворимый фторированный нуклеотидный аналог противовирусного агента, видарабина, 9-β-D-арабинофуранозиладенина (ара-А),

который устойчив к дезаминированию аденозиндезаминазой. В организме человека флударабина фосфат быстро дефосфорилируется до 2-фтор-арабинофуранозиладенина (2-фтор-ара-А). Внутри клетки рефосфорилируется дезоксицитидинкиназой до активного трифосфата (2-фтор-ара-АТФ) - основного метаболита. Этот метаболит ингибирует рибонуклеотидредуктазу, ДНК-полимеразу (альфа, дельта и эпсилон), ДНК-праймазу, ДНК-лигазу и блокирует синтез ДНК. Частично связывает РНК-полимеразу II и тормозит синтез белка (главным образом в S-фазе клеточного цикла). Активирует механизм фрагментации ДНК и апоптоз лимфоцитов (показано в исследованиях *in vitro* на лимфоцитах пациентов с хроническим лимфолейкозом).

Оказывает цитотоксическое, иммунодепрессивное действие, угнетает гемопоэз. Обладает тератогенной активностью. Мутагенными свойствами не обладает.

Фармакокинетика

Фармакокинетика флударабина (2-фтор-ара-А) исследовалась после внутривенного введения в виде болюсной инъекции, кратковременной инфузии, после длительной инфузии, а также после приема внутрь флударабина фосфата (2-фтор-ара-АМФ).

Между фармакокинетикой флударабина и его лечебным эффектом у онкологических пациентов не было выявлено четкой корреляции, при этом частота обнаружения нейтропении и изменения гематокрита указывают на дозозависимый характер цитотоксичности флударабина (в виде угнетения гемопоэза). Связь с белками плазмы крови - незначительная.

Всасывание. После приема внутрь флударабина фосфата максимальные уровни 2-фтор-ара-А в плазме достигаются через 1-2 ч и составляют примерно 20-30 % от уровня, определяемого к концу внутривенной инфузии. Средняя биодоступность 2-фтор-ара-А в пределах 50-65 % после однократного и повторного приема. После одновременного приема 2-фтор-ара-А с пищей наблюдалось незначительное увеличение (менее 10 %) биодоступности (AUC), незначительное уменьшение максимальной концентрации в плазме (C_{max}) 2-фтор-ара-А и увеличение времени достижения максимальной концентрации (TC_{max}), при этом период полувыведения терминальной фазы ($T_{1/2}$) не изменился.

Распределение и метаболизм. 2-фтор-ара-А активно транспортируется в лейкемические клетки, после чего рефосфорилируется до монофосфата и частично до ди- и трифосфата. 2-фтор-ара-АТФ является основным внутриклеточным метаболитом и единственным из известных метаболитов, обладающих цитотоксической активностью. Максимальный уровень 2-фтор-ара-АТФ в лейкемических лимфоцитах пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) наблюдался в среднем к 4 ч после инфузии и характеризовался значительным колебанием от средней величины, составляющей примерно 20 мкМ. Уровень 2-фтор-ара-АТФ в лейкемических клетках был также значительно выше, чем его максимальный уровень в

плазме, что указывает на кумуляцию вещества в опухолевых клетках. Период полувыведения 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней составляет в среднем от 15 до 23 ч.

Выведение. 2-фтор-ара-А выводится преимущественно почками, примерно 23 % в неизмененном виде.

Фармакокинетика в особых клинических группах. У пациентов с выраженными нарушениями функции почек отмечается снижение клиренса креатинина, поэтому пациентам с умеренной степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина 30-70 мл/мин), дозу следует снизить, вплоть до 50 %, и таких пациентов следует тщательно наблюдать. Применение флударабина у пациентов с показателем клиренса креатинина менее 30 мл/мин противопоказано.

Показания к применению

- В-клеточный хронический лимфолейкоз (в качестве терапии первой линии). Терапия лударабином в качестве терапии первой линии может быть начата только у пациентов с прогрессирующим заболеванием (стадия С по классификации Binet или стадии III/IV по классификации Rai), либо на стадиях A/B по классификации Binet или стадии I/II по классификации Rai, когда наблюдаются симптомы и признаки прогрессирования заболевания
- В-клеточный хронический лимфолейкоз (у пациентов, которые резистентны к терапии алкилирующими препаратами, или у которых отмечается прогрессирование заболеваия во время или после применения, по меньшей мере, одной стандартной схемы, содержащей алкилирующие препараты)
- Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности (НХЛ НЗ)
- Фолликулярные В-клеточные лимфомы
- Лимфомы из клеток мантийной зоны

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к флударабину или другим компонентам препарата.
- Нарушение функции почек с клиренсом креатинина < 30 мл/мин
- Декомпенсированная гемолитическая анемия
- Беременность
- Период кормления грудью
- Детский возраст (отсутствие достаточных клинических данных)

С осторожностью

Флударабин должен назначаться с осторожностью после тщательной оценки соотношения риск/польза пациентам в ослабленном состоянии, пациентам с выраженным снижением функции костного мозга (тромбоцитопенией, анемией и/или гранулоцитопенией), иммунодефицитом, оппортунистическими инфекциями в анамнезе, пациентам старше 75 лет (эффективность и безопасность не установлены), пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина – 30-70 мл/мин), пациентам с печеночной недостаточностью, пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Флударабин противопоказан при беременности, его метаболиты проникают через плаценту и обладают тератогенными свойствами. Женщины детородного возраста, которым назначен флударабин, должны быть проинформированы об опасности для плода, особенно в первом триместре беременности.

Во время лечения, а также в течение 6 месяцев после его окончания следует использовать контрацептивные препараты для предупреждения наступления беременности.

Флударабин и его метаболиты проникают в материнское молоко. Во избежание тяжелых нежелательных реакций на время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применение и дозы

Для приема внутрь.

Таблетки следует принимать целиком, независимо от приема пищи, не разжевывая и не ломая, запивая водой.

Рекомендуемая доза препарата для приема внутрь составляет 40 мг/м^2 поверхности тела в сутки в течение 5 дней каждые 28 дней.

Следующая таблица представляет собой руководство для определения количества принимаемых таблеток в зависимости от поверхности тела.

Площадь поверхности тела (ППТ), м^2	Расчетная общая суточная доза, основанная на ППТ, мг/сут	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 успеха лечения и переносимости препарата.

Индивидуальная доза должна тщательно регулироваться в соответствии с наблюдаемыми данными о гематологической токсичности.

Корректировка дозы флударабина в первом цикле лечения не требуется (за исключением пациентов с почечной недостаточностью).

У пациентов, получающих флударабин можно ожидать развитие анемии, нейтропении, тромбоцитопении и миелосупрессии. Необходимо тщательно контролировать показатели крови. При изменении показателей крови, курс лечения следует отложить до тех пор, пока количество гранулоцитов не достигнет значения более 1,0 × 10^9/л, а количество тромбоцитов более 100 × 10^9/л. Лечение может быть отложено максимально на 2 недели. Если количество гранулоцитов и тромбоцитов не восстановится в течение 2 недельной паузы, то дозу следует уменьшить в соответствии с рекомендациями, представленными в следующей таблице.

гранулоциты (10^9/л)	тромбоциты (10^9/л)	Доза флударабина фосфата
0,5-1, 0	50-100	30 мг/м^2/сут
<0,5	<50	20 мг/м^2/сут

Не следует снижать дозу, если тромбоцитопения связана с заболеванием.

Если состояние пациента не изменится после 2 недель лечения, не выявится или выявится очень малая степень гематологической токсичности, то может быть рассмотрена осторожная коррекция дозы с увеличением дозы флударабина в последующих циклах лечения.

При ХЛЛ лечение продолжают до достижения максимально выраженного эффекта (полной или частичной ремиссии, обычно - 6 циклов), после чего терапию следует прекратить.

При НХЛ НЗ лечение флударабином проводят до достижения полной или частичной ремиссии (в среднем 6 циклов). После достижения наибольшего эффекта следует оценить необходимость проведения двух циклов консолидирующей терапии. По данным клинических исследований, большинство пациентов с НХЛ НЗ получило не более 8 циклов лечения.

У детей безопасность и эффективность применения препарата не установлены.

Особые группы

Пациентам с почечной недостаточностью и клиренсе креатинина (КК) от 30 до 70 мл/мин дозу препарата уменьшают на 50%. При этом необходим постоянный гематологический

контроль для оценки токсичности. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин флударабин противопоказан.

Пациенты с недостаточной функцией печени

Пациентам с заболеваниями печени следует назначать флударабин только если потенциальная польза превышает потенциальный риск.

Пациенты пожилого возраста

Нет достаточных данных по применению флударабина пожилыми людьми старше 75 лет. Однако, учитывая такие возрастные особенности, как снижение почечной функции, изменение показателей крови, назначение препарата в данной возрастной группе должно осуществляться с осторожностью.

Побочное действие

Побочные реакции приведены согласно классификации MedDRA по частоте развития: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100, <1/10), нечасто (> 1/1000, <1/100), редко (> 1/10000, <1/1000), очень редко, включая отдельные сообщения (< 1/10000), частота неизвестна.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто - инфекции, в том числе оппортунистические (например, реактивация латентных вирусов: прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, герпес, вирус Эпштейна-Барр); редко - лимфопролиферативное заболевание (ассоциированное с вирусом Эпштейна-Барр).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): часто - миелодиспластический синдром и острая миелоидная лейкемия (в основном ассоциированная с предшествующим, сопутствующим или последующим лечением алкилирующими препаратами, ингибиторами топоизомеразы или облучением).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - нейтропения, тромбоцитопения и анемия; часто - миелосупрессия (может быть выраженной и иметь кумулятивный характер).

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто - аутоиммунные заболевания (в том числе аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, пемфигус, синдром Эванса, приобретенная гемофилия).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто - анорексия; нечасто - синдром лизиса опухоли (в том числе гиперурикемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гематурия, уратная кристаллурия и почечная недостаточность). Первыми признаками этого синдрома может быть острая боль в поясничной области и гематурия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - периферическая нейропатия; нечасто - спутанность сознания; редко - кома, судороги, ажитация; очень редко - кровоизлияние в мозг;

частота неизвестна – лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ).

Нарушения со стороны органа зрения: часто - нарушение зрения; редко - неврит зрительного нерва, нейропатия зрительного нерва, слепота.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто - кашель; нечасто - легочная токсичность (в том числе фиброз легких, пневмония, одышка); очень редко - легочное кровотечение.

Нарушения со стороны сердца: редко - сердечная недостаточность, аритмия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - тошнота, рвота, диарея; часто - стоматит; нечасто - желудочно-кишечное кровотечение, отклонение от нормы показателей активности панкреатических ферментов.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – отклонение от нормы показателей печеночных ферментов.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко - геморрагический цистит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - кожная сыпь; редко - рак кожи, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона.

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

Если любые из указанных в инструкции побочных явлений усугубляются, или Вы заметили любые другие нежелательные побочные явления, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу**.

Передозировка

При применении в дозах, превышающих рекомендуемые, флударабин вызывает развитие лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии. Симптомы могут включать головную боль, тошноту, рвоту, судороги, нарушения зрения, нарушение чувствительности и очаговую неврологическую симптоматику, а также неврит зрительного нерва и папиллит, спутанность сознания, сонливость, ажитацию, парапарез/квадропарез, мышечную спастичность и недержание, необратимые изменения в центральной нервной системе, включающую слепоту, кому и смерть.

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

Специфические антидоты при передозировке флударабина неизвестны. Лечение заключается в прекращении введения препарата и проведении поддерживающей терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Использование флударабина в комбинации с *пентостатином (дезоксикоформицином)* для лечения рефрактерного ХЛЛ может привести к летальному исходу из-за высокой легочной токсичности. Поэтому применение флударабина в комбинации с пентостатином не рекомендуется.

У пациентов, получавших флударабин до, после или одновременно с *алкилирующими цитотоксическими средствами, ингибиторами топоизомеразы или радиотерапией,* наблюдался миелодиспластический синдром (МДС)/острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

Терапевтическая эффективность флударабина может быть уменьшена *дипиридамолом* или *другими ингибиторами захвата аденозина.*

Клинические исследования и исследования *in vitro* показали, что применение флударабина в комбинации с цитарабином может увеличить концентрацию ара-ЦТФ (активного метаболита цитарабина - арабинозила цитозинтрифосфата) в лейкозных клетках. Концентрация цитарабина в плазме крови и скорость его выведения при этом не изменялись.

Особые указания

Препарат должен применяться под контролем квалифицированного врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии.

Миелосупрессия

При терапии флударабином рекомендуется периодически оценивать показатели периферической крови для выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопении, тщательно контролировать концентрацию креатинина в сыворотке крови и клиренса креатинина, а также осуществлять тщательный мониторинг за функцией центральной нервной системы (ЦНС) с целью своевременного выявления возможных неврологических расстройств. Угнетение костного мозга обычно носит обратимый характер. При терапии флударабином солидных опухолей у взрослых наибольшее снижение числа нейтрофилов в среднем наблюдается на 13 день (3–25 день) от начала лечения, тромбоцитов — в среднем на 16 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 со смертельным исходом. Продолжительность клинически значимой панцитопении составляла от 2 мес до 1 г. Данные эпизоды были выявлены как у предлеченных, так и нелеченных пациентов.

В редких случаях у пациентов, получавших флударабин до, после или одновременно с алкилирующими цитотоксическими средствами или радиотерапией, наблюдался МДС/ОМЛ.

Нейротоксичность

Эффекты длительной терапии флударабином на ЦНС неизвестны. При терапии препаратом Флударабин-ТЛ рекомендуется производить контроль показателей ЦНС, в связи с возможной нейротоксичностью препарата, которая описана при терапии флударабином в высоких дозах. В рамках пострегистрационного опыта применения флударабина зарегистрированы случаи развития лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии и синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ).

Однако в некоторых исследованиях было показано, что продолжительное применение флударабина (до 26 курсов терапии) переносится пациентами удовлетворительно.

Оппортунистические инфекции

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

Аутоиммунные расстройства

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 флударабином. У большинства пациентов с гемолитической анемией отмечался рецидив гемолиза после провокационной пробы с флударабином. Пациенты, получающие лечение флударабином, должны тщательно наблюдаться на предмет появления признаков гемолитической анемии. В случае развития гемолиза рекомендуется прекращение терапии флударабином. Наиболее распространенными лечебными мероприятиями при гемолитической анемии являются трансфузии облученной крови и терапия глюкокортикостероидами (ГКС).

Реакция «трансплантат против хозяина»

Реакция трансфузируемых иммунокомпетентных лимфоцитов против хозяина, возникающая в результате гемотрансфузий, наблюдалась после переливания необлученной крови пациентам, получавшим лечение флударабином. Сообщалось о высокой частоте смертельных исходов, как следствие этой реакции. В связи с этим пациентам, которые нуждаются в гемотрансфузиях и которые получают или получали лечение флударабином, следует переливать только облученную кровь.

Рак кожи

Сообщалось о единичных случаях развитии рака кожи у пациентов в ослабленном состоянии, при прогрессировании заболевания, а также усиления роста уже имеющегося рака кожи, во время или после лечения флударабином.

Лизис опухоли

В связи с тем, что флударабин может вызывать лизис опухоли уже на первой неделе терапии, должна соблюдаться осторожность при лечении пациентов с риском развития этого синдрома (особенно при большой опухолевой массе).

Почечная недостаточность

Пациентам с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина < 70 мл/мин, доза препарата должна быть уменьшена на 50 %. При этом необходим постоянный гематологический контроль для оценки токсичности. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин лечение флударабином противопоказано.

Пожилые пациенты

В связи с недостаточным количеством клинических данных по применению флударабина у пациентов пожилого возраста (>75 лет), лечение флударабином в этом возрасте должно назначаться с осторожностью. У пациентов в возрасте 65 лет и старше, клиренс креатинина следует измерять до начала лечения.

Резистентность

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

Вакцинация

Во время и после лечения флударабином следует избегать вакцинации живыми вакцинами.

Контрацепция

Женщины и мужчины должны во время лечения, а также в течение 6 месяцев после его окончания использовать надежные методы контрацепции.

Обращение медицинского персонала с препаратом

Медицинский персонал при обращении с флударабином должен соблюдаться все инструкции, принятые для использования и уничтожения цитотоксических препаратов.

Беременным женщинам работать с флударабином запрещено.

Дети

У детей безопасность и эффективность применения не установлены.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исходя из фармакологических свойств препарата, некоторые побочные действия препарата, такие как: повышенная усталость, слабость, нарушения зрения могут отрицательно влиять на

способность управления транспортными средствами, механизмами. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг.

По 5 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой печатной лакированной и фольги алюминиевой. По 15 или 20 таблеток во флакон для лекарственных средств из пластика с влагопоглотителем в крышке. Каждый флакон или 3 или 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения, производитель/предприятие, принимающее претензии

ООО «Технология лекарств», Россия

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1

Телефон/факс: (495) 995-35-08

E-mail: info@drugsformulation.ru

Места производства

1. 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1
2. 150061, г. Ярославль, ул. Громова, д.15

Директор по регуляторным вопросам
ООО «Технология лекарств» Н.М. Фальковская