МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002460- 301116
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Флударабин-Эбеве®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Флударабин-Эбеве®.

Международное непатентованное название: флударабин.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав:

1 мл концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения содержит:

действующее вещество: флударабина фосфат - 25,00 мг;

вспомогательные вещества: динатрия гидрофосфат, дигидрат - 1,78 мг; натрия гидроксид - 5,90 мг; вода для инъекций - до 1,00 мл.

Описание: прозрачная бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит.

Код АТХ: L01BB05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флударабин (2-фтор-ара-АМФ) представляет собой водорастворимый фторированный нуклеотид, аналог антивирусного агента видарабина (ара-А, 9-β-D-арабинофураносиладенина), который относительно устойчив к дезаминированию под действием фермента аденозиндезаминазы.

В организме человека флударабин быстро дефосфорилируется с образованием 2-фтор-ара-А, который захватывается клетками и затем на внутриклеточном уровне фосфорилируется с участием дезоксицитидинкиназы до активного трифосфата (2-фтор-ара-АТФ). Этот

метаболит ингибирует рибонуклеотидредуктазу, ДНК-полимеразу (альфа, дельта и ипсилон), ДНК-праймазу и ДНК-лигазу, вследствие чего угнетается синтез ДНК. Кроме того, он частично ингибирует РНК-полимеразу II с последующим снижением белкового синтеза.

Считается, что ингибирование клеточного роста объясняется всеми тремя факторами - влиянием на синтез ДНК, РНК и белка, однако воздействие на синтез ДНК является доминантным. Кроме того, исследования *in vitro* показали, что воздействие 2-фтор-ара-А запускает процесс апоптоза с интенсивной фрагментацией ДНК в лимфоцитах у пациентов с хроническим лимфолейкозом.

Пациенты, ранее отвечавшие на терапию флударабином, с большой вероятностью отвечают на повторную монотерапию флударабином.

Фармакокинетика

Была исследована фармакокинетика флударабина (2-фтор-ара-АМФ) у онкологических пациентов при введении препарата путем внутривенных болюсных инъекций, а также коротких и длительных внутривенных инфузий. 2-фтор-ара-АМФ представляет собой водорастворимое пролекарственное соединение, которое в человеческом организме быстро и полностью дефосфорилируется с образованием нуклеозида флударабина (2-фтор-ара-А). При первой 30-минутной внутривенной инфузии пациентам с хроническим лимфолейкозом флударабин в дозе 25 мг/м^2 поверхности тела средняя максимальная концентрация (C_{max}) 2-фтор-ара-А в плазме крови составила 3,5-3,7 мкмоль к концу инфузии. После пятого введения препарата соответствующие показатели составили 4,4-4,8 мкмоль к концу инфузии, что свидетельствует об умеренном накоплении лекарственного средства. В течение 5-дневного курса лечения минимальная концентрация 2-фтор-ара-А в плазме крови увеличилась приблизительно в 2 раза. Кумуляция 2-фтор-ара-А после нескольких курсов терапии исключается. Снижение концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови имеет трехфазный характер.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) в начальной фазе составляет около 5 мин, в промежуточной - 1-2 ч и в терминальной фазе - приблизительно 20 ч.

Согласно результатам фармакокинетических исследований, средний общий плазменный клиренс 2-фтор-ара-А составляет 79 ± 40 мл/мин/м^2 поверхности тела (2,2 ± 1,2 мл/мин/кг массы тела), а средний объем распределения - 83 ± 55 л/м^2 (2,4 ± 1,6 л/кг). Наблюдается большая вариабельность показателей у различных пациентов. Концентрация 2-фтор-ара-А в плазме крови и площадь под фармакокинетической кривой линейно возрастают с увеличением доз, а $T_{1/2}$, плазменный клиренс и объем распределения не зависят от дозы. Исследования *in vitro* не выявили значительного связывания 2-фтор-ара-А с белками плазмы крови.

2-фтор-ара-А выводится преимущественно почками. С мочой экскретируется 40-60% введенной внутривенно дозы.

Поскольку у пациентов с нарушениями функции почек общий клиренс 2-фтор-ара-А снижен, поэтому при применении у таких пациентов необходимо снижение доз.

Клеточная фармакокинетика флударабина трифосфата

2-фтор-ара-А активно абсорбируется лейкозными клетками, после чего он рефосфорилируется до моно- и дифосфата, а затем до трифосфата. Флударабина трифосфат (2-фтор-ара-АТФ) является основным внутриклеточным метаболитом. Насколько известно, лишь он обладает цитотоксической активностью. Максимальная концентрация (C_{max}) 2-фтор-ара-АТФ в лимфоцитах пациентов с хроническим лимфолейкозом наблюдается приблизительно через 4 ч после введения препарата и составляет приблизительно 20 мкмоль при значительной вариации показателей у различных пациентов. Концентрация 2-фтор-ара-АТФ в лейкозных клетках значительно выше C_{max} 2-фтор-ара-А в плазме крови, что свидетельствует о накоплении препарата в клетках-мишенях. При инкубации лейкозных лимфоцитов *in vitro* была выявлена линейная зависимость между внеклеточной экспозицией 2-фтор-ара-А (которая зависит от концентрации

2-фтор-ара-А и продолжительности инкубации) и внутриклеточной концентрацией 2-фтор-ара-АТФ. $T_{1/2}$ 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней в среднем составляет 15-23 ч.

Не было выявлено четкой корреляции между фармакокинетикой флударабина и его лечебным эффектом у онкологических пациентов, при этом развитие нейтропении и снижение показателя гематокрита свидетельствует о том, что цитотоксическое действие флударабина вызывает дозозависимое угнетение кроветворения.

Показания к применению

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

Противопоказания

- повышенная чувствительность к флударабину или другим компонентам препарата;
- тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин);
- декомпенсированная гемолитическая анемия;
- детский возраст (отсутствие данных по безопасности применения);
- период грудного вскармливания;
- беременность.

С осторожностью

Препарат следует назначать только после тщательной оценки соотношения риск/польза пациентам в ослабленном состоянии, с почечной недостаточностью (КК 30 – 70 мл/мин), нарушением функции печени, с выраженным угнетением костномозгового кроветворения (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), иммунодефицитом или с оппортунистическими инфекциями в анамнезе, пациентам пожилого возраста старше 75 лет (недостаточно клинических данных по применению), при

острых инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой и бактериальной природы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные доклинических исследований на крысах показали, что флударабин и/или его метаболиты проникают через гемато-плацентарный барьер. По результатам внутривенных испытаний на эмбриотоксичность на крысах и кроликах были установлены эмбриолетальные и тератогенные эффекты при введении препарата в терапевтических дозах. О применении флударабина у женщин в первом триместре беременности достаточных данных нет. Флударабин потенциально может оказывать неблагоприятное воздействие на плод.

Применение препарата в период беременности противопоказано.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли препарат или его метаболиты с грудным молоком. Однако есть объективные данные доклинических исследований, которые указывают на то, что флударабина фосфат и/или его метаболиты попадают в грудное молоко из крови матери.

Флударабин противопоказан к применению у кормящих грудью женщин, поскольку способен вызывать нежелательные реакции у грудных детей.

Репродуктивная функция

Женщин репродуктивного возраста необходимо информировать о потенциальном риске препарата для плода.

Мужчины и женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время и в течение не менее 6 месяцев после окончания терапии флударабином.

Способ применения и дозы

Доза и схема терапии определяются индивидуально в зависимости от состояния пациента, а также в зависимости от того, применяется ли флударабин в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами.

Лечение препаратом Флударабин-Эбеве® должно осуществляться под наблюдением квалифицированного врача-онколога.

Препарат необходимо вводить только внутривенно. Хотя не сообщалось о местном раздражении при паравенозном введении флударабина, однако следует принимать все меры для предотвращения экстравазации.

Лечение взрослых

Обычная начальная доза препарата Флударабин-Эбеве® составляет 25 мг/м^2 поверхности тела в сутки. Препарат вводят внутривенно ежедневно в течение 5 дней (1 курс). Курсы повторяют с интервалами 28 суток.

Необходимое количество препарата (рассчитанное исходя из площади поверхности тела) набирают в шприц. В случае введения путем внутривенной струйной инъекции концентрат в шприце разводят 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Альтернативно препарат может быть разведен 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и введен путем внутривенной инфузии продолжительностью около 30 мин.

В клинических исследованиях препарат разводили в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или в 125 мл 5 % раствора глюкозы.

Оптимальная продолжительность лечения точно не установлена. Она зависит от терапевтической эффективности и переносимости терапии.

Пациентам с ХЛЛ рекомендуется проводить лечение препаратом Флударабин-Эбеве® до достижения ремиссии (обычно требуется 6 курсов), после чего препарат отменяют.

У пациентов с НХЛ НЗ лечение препаратом Флударабин-Эбеве® рекомендуется проводить до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии). После достижения наибольшего эффекта следует рассмотреть необходимость проведения двух циклов консолидации (максимум до 8 циклов лечения).

Лечение пациентов с нарушениями функции печени

Информация о применении препарата Флударабин-Эбеве® для лечения пациентов с нарушениями функции печени отсутствует. Назначать препарат

таким пациентам следует с осторожностью и лишь в случае, когда ожидаемая польза от лечения превышает потенциальный риск.

Лечение пациентов с нарушениями функции почек

При КК 30-70 мл/мин, дозу препарата Флударабин-Эбеве® необходимо снижать на 50 % и тщательно контролировать гематологические показатели для своевременного выявления токсических эффектов. При КК ниже 30 мл/мин применение препарата Флударабин-Эбеве® противопоказано.

Побочное действие

Наиболее распространенными нежелательными реакциями при лечении флударабином являются угнетение функции костного мозга (с такими проявлениями, как нейтропения, тромбоцитопения и анемия), инфекции (в частности, пневмония), лихорадка, тошнота, рвота и диарея. Также часто отмечаются такие нежелательные реакции, как утомляемость, слабость, стоматит, недомогание, анорексия, отеки, озноб, периферическая нейропатия, нарушения зрения и кожные высыпания. Были отмечены случаи развития тяжелых оппортунистических инфекций у пациентов, получающих флударабин. Иногда следствием тяжелых нежелательных реакций был летальный исход.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна (частоту возникновения явлений нельзя определить на основании имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания

очень часто: инфекции/оппортунистические инфекции (например, активация латентных вирусных инфекций, в т.ч. прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, инфекций, вызванных вирусом *Herpes zoster*, вирусом Эпштейна-Барр), пневмония;

редко: лимфопролиферативные заболевания (связанные с вирусом Эпштейна-Барр).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

часто: миелодиспластический синдром, острый миелолейкоз (главным образом связанные с предшествующим, сопутствующим или дальнейшим лечением алкилирующими препаратами, ингибиторами топоизомеразы или лучевой терапией).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

очень часто: нейтропения, анемия, тромбоцитопения;

часто: миелосупрессия.

Нарушения со стороны иммунной системы

нечасто: аутоиммунные заболевания (в т.ч. аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром Эванса, тромбоцитопеническая пурпура, приобретенная гемофилия, пемфигус).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

часто: анорексия;

нечасто: синдром лизиса опухоли (с такими проявлениями, как почечная недостаточность, метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперурикемия, гематурия, уратная кристаллурия, гиперфосфатемия. На начальной фазе развития данного синдрома также может возникать боль в бедре и боку).

Нарушения со стороны нервной системы

часто: периферическая нейропатия;

нечасто: спутанность сознания;

редко: ажитация, судороги, кома;

частота неизвестна: кровоизлияние в головной мозг, лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ).

Нарушения со стороны органа зрения

часто: нарушения зрения;

редко: неврит зрительного нерва, нейропатия зрительного нерва, слепота.

Нарушения со стороны сердца

редко: сердечная недостаточность, аритмия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

очень часто: кашель;

нечасто: токсическое повреждение легких (в т.ч. легочный фиброз, пневмонит, одышка);

частота неизвестна: легочное кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: тошнота, диарея, рвота;

часто: стоматит;

нечасто: желудочно-кишечные кровотечения (преимущественно связанные с тромбоцитопенией), повышение концентрации ферментов поджелудочной железы в плазме крови.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

нечасто: повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто: кожные высыпания;

редко: рак кожи, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

частота неизвестна: геморрагический цистит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

очень часто: лихорадка, утомляемость, слабость;

часто: недомогание, озноб, периферические отеки, мукозит.

Передозировка

При применении в дозах, превышающих рекомендуемые, флударабин вызывает развитие лейкоэнцефалопатии, острой токсической

лейкоэнцефалопатии или синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ).

Симптомы: высокие дозы флударабина вызывают необратимое поражение центральной нервной системы с такими проявлениями, как слепота, коматозное состояние и летальный исход. Передозировка также может вызывать тяжелую тромбоцитопению и нейтропению вследствие угнетения функции костного мозга.

Лечение: специфический антидот флударабина неизвестен. В случае передозировки препарат отменяют и назначают поддерживающее лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применение флударабина в сочетании с *пентостатином* (дезоксикоформицином) для лечения рефрактерного хронического лимфолейкоза часто приводило к летальному исходу из-за высокой легочной токсичности. Поэтому не рекомендуется назначать флударабин в комбинации с пентостатином.

Дипиридамол и другие *ингибиторы захвата аденозина* могут снижать терапевтическую эффективность флударабина.

При комбинированной химиотерапии флударабином и *цитарабином* у пациентов с хроническим лимфолейкозом и острым миелоидным лейкозом наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие. Клинические исследования и эксперименты *in vitro* на раковых клеточных линиях выявили повышение внутриклеточных уровней арабинозилцитидинтрифосфата (Ара-ЦТФ) в лейкозных клетках в случае введения цитарабина после флударабина. Это относится как к максимальной внутриклеточной концентрации, так и общей внутриклеточной экспозиции. Концентрация цитарабина в плазме крови и скорость элиминации Ара-ЦТФ при этом не меняются.

Вследствие развития перекрестной резистентности к *хлорамбуцилу* не следует его назначать пациентам с резистентностью к флударабину.

Нельзя смешивать с другими растворами.

Особые указания

Применение препарата Флударабин-Эбеве® должно осуществляться под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами. Доза и схема приема препарата подбирается индивидуально.

При работе с препаратом Флударабин-Эбеве® необходимо соблюдать осторожность. Разводить препарат следует в асептических условиях в специально отведенном помещении. Этим должен заниматься специально обученный персонал. Необходимо принимать все меры для предотвращения попадания раствора флударабина на кожу и слизистые оболочки, в частности, пользоваться защитной одеждой (халат, шапочка, маска, очки и одноразовые перчатки). При попадании флударабина на кожу или слизистые оболочки необходимо тщательно промыть мылом и водой, либо большим количеством воды при попадании препарата в глаза.

Нейротоксичность

Влияние флударабина на центральную нервную систему при длительном применении не изучено. Однако в некоторых исследованиях пациенты удовлетворительно переносили терапию флударабином, применяемым в рекомендованных дозах в течение относительно длительного периода времени (до 26 курсов). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков нежелательных реакций со стороны нервной системы.

При лечении острого лейкоза флударабином в высоких дозах были отмечены тяжелые неврологические реакции, включая слепоту, коматозное состояние и смерть. Симптомы проявлялись у пациентов в период с 21 по 60 день после введения последней дозы препарата. Токсические поражения центральной нервной системы наблюдались у 36 % пациентов, получавших внутривенно дозы, приблизительно в 4 раза выше рекомендованных при хроническом лимфолейкозе (96 мг/м^2 поверхности тела в сутки в течение 5-7 дней). При терапии флударабином в дозах, рекомендованных при хроническом

лимфолейкозе, тяжелые неврологические реакции отмечаются редко (коматозное состояние, судорожные припадки, ажитация) или эпизодически (спутанность сознания). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков неврологических нежелательных реакций.

С применением флударабина может быть связано развитие лейкоэнцефалопатии (ЛЭ), острой токсической лейкоэнцефалопатии (ОТЛ) или синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ).

Данные нарушения могут возникать:

- при применении флударабина в рекомендованных дозах:
  - в случае, если флударабин используется после или в комбинации с препаратами, которые вызывают развитие ЛЭ, ОТЛ или СОЗЛ;
  - в случае назначения флударабина пациентам с другими факторами риска, такими как краниальное или общее облучение, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», нарушение функции почек или печеночная энцефалопатия;
- при применении флударабина в дозах выше рекомендованной нормы.

Симптомы ЛЭ, ОТЛ или СОЗЛ могут включать головную боль, тошноту и рвоту, судорожные припадки, нарушения зрения, такие как потеря зрения, изменения чувствительности и очаговые неврологические нарушения. Дополнительные проявления могут включать неврит зрительного нерва, папиллит, спутанность сознания, сонливость, ажитацию, парапарез/тетрапарез, мышечную спастичность и недержание.

Течение ЛЭ/ОТЛ/СОЗЛ может носить необратимый, угрожающий жизни или приводящий к смертельному исходу характер.

При любом подозрении на ЛЭ, ОТЛ или СОЗЛ лечение флударабином следует прекратить. Пациенты должны находиться под наблюдением и проходить томографию головного мозга, предпочтительно магнитную резонансную томографию (МРТ). При подтверждении диагноза лечение флударабином следует полностью прекратить.

Ослабленное состояние

Ослабленным пациентам флударабин следует назначать с осторожностью и лишь после тщательной оценки соотношения риск/польза. Особенно это относится к пациентам с тяжелыми нарушениями функции костного мозга (тромбоцитопенией, анемией и/или гранулоцитопенией), иммунодефицитом или оппортунистическими инфекциями в анамнезе.

Миелосупрессия

При лечении флударабином может наблюдаться тяжелое угнетение функции костного мозга (анемия, тромбоцитопения, нейтропения). У пациентов с солидными опухолями минимальное количество гранулоцитов отмечается в среднем через 13 суток (диапазон 3-25 суток), а тромбоцитов - через 16 суток (диапазон 2-32 суток). У большинства пациентов отмечались гематологические нарушения до начала лечения флударабином (в результате имеющихся заболеваний или предшествующей терапии препаратами с миелосупрессивным действием). Может наблюдаться кумулятивная миелосупрессия. Хотя угнетение функции костного мозга, вызванное химиотерапией, часто является обратимым, при лечении флударабином необходим тщательный мониторинг гематологических показателей.

Флударабин является мощным антинеопластическим средством, которое может оказывать значительное побочное токсическое действие. Пациенты, получающие препарат, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением для выявления признаков гематологических и негематологических токсических реакций. Рекомендуется регулярно контролировать количество форменных элементов периферической крови для обнаружения развития анемии, нейтропении и тромбоцитопении.

Были отмечены случаи развития трехлинейной гипоплазии или аплазии костного мозга, которые приводили к панцитопении, а в некоторых ситуациях заканчивались летальным исходом у взрослых пациентов. Длительность клинически значимой цитопении в зарегистрированных

случаях составляла от 2 месяцев до приблизительно 1 года. Такие проявления возникали как у леченых, так и нелеченных пациентов.

Как и при применении других цитотоксических средств, необходима осторожность при терапии флударабином, если в ходе дальнейшего лечения планируется забор стволовых клеток с последующей аутотрансплантацией.

Прогрессирование заболевания

Прогрессирование заболевания и его трансформация (например, синдром Рихтера) обычно отмечались у пациентов с хроническим лимфолейкозом.

Реакция «трансплантат против хозяина» в результате гемотрансфузий.

Были отмечены случаи развития посттрансфузионной реакции «трансплантат против хозяина» (вызванной иммунокомпетентными донорскими лимфоцитами) после переливания необлученной крови пациентам, получающим флударабин. Данная реакция очень часто приводит к летальному исходу, поэтому пациенты, нуждающиеся в гемотрансфузии до или после лечения флударабином, должны получать исключительно облученную кровь.

Рак кожи

Сообщалось о единичных случаях обратимого обострения имеющегося рака кожи во время или после лечения флударабином, а также развитии новых злокачественных новообразований кожи.

Синдром лизиса опухоли

У пациентов с хроническим лимфолейкозом с большими опухолевыми массами лечение флударабином может вызвать синдром лизиса опухоли уже в первую неделю терапии. Поэтому необходимо принимать соответствующие меры для предотвращения развития данного осложнения у пациентов группы риска.

Аутоиммунные заболевания

Вне зависимости от наличия или отсутствия аутоиммунных заболеваний в анамнезе, а также результатов пробы Кумбса, во время или после лечения флударабином иногда развиваются жизнеугрожающие и даже фатальные

аутоиммунные реакции (в частности, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, пемфигус, синдром Эванса). У большинства пациентов, у которых развилась гемолитическая анемия в ходе лечения флударабином, отмечался рецидив гемолиза после возобновления лечения флударабином. Необходимо внимательно следить за признаками возможного развития аутоиммунной гемолитической анемии (такими, как снижение уровня гемоглобина и положительная проба Кумбса) у пациентов, получающих Флударабин-Эбеве®. В случае развития гемолиза рекомендуется прекращение терапии флударабином. Наиболее распространенными лечебными мероприятиями при аутоиммунной гемолитической анемии являются трансфузии облученной крови и терапия адренокортикостероидами.

Нарушение функции почек

Общий клиренс основного плазменного метаболита 2-фтор-ара-А коррелирует с КК и указывает на важность метаболического пути выведения препарата почками. У пациентов со сниженной функцией почек отмечались более высокие общие концентрации (более высокая площадь под кривой «время-концентрация» (AUC) метаболита 2-фтор-ара-А). Данные клинических исследований пациентов с нарушениями функции почек ограничены (КК < 70 мл/мин.).

У пациентов с почечной недостаточностью флударабин назначают с осторожностью. Пациентам с умеренной степенью почечной недостаточности (КК 30 - 70 мл/мин.) дозу следует снизить до 50 %, и таких пациентов следует тщательно наблюдать. Применение флударабина у пациентов с показателем КК менее 30 мл/мин. противопоказано.

Пациенты пожилого возраста

Поскольку нет достаточных данных по применению флударабина пожилыми людьми (> 75 лет), назначение препарата в данной возрастной группе должно осуществляться с осторожностью.

У пациентов 65 лет и старше до начала лечения следует проводить измерение КК.

Контрацепция

Мужчины и женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время и в течение 6 месяцев после окончания терапии флударабином.

Вакцинация

Необходимо избегать вакцинации живыми вакцинами во время и после лечения флударабином.

Возобновление лечения после стартовой терапии флударабином

Следует избегать перехода на лечение хлорамбуцилом после стартовой терапии флударабином у пациентов, не отвечающих на лечение флударабином, так как пациенты, резистентные к терапии флударабином, в большинстве случаев проявляют резистентность и к хлорамбуцилу.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

ли ка вероятности проявления нежелательных реакций, таких как нарушение зрения, судороги и спутанность сознания, следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 25 мг/мл.

Первичная упаковка:

По 2 мл во флаконы из бесцветного стекла типа I, укупоренные пробкой, обжатой алюминиевым колпачком.

Вторичная упаковка:

По 1, 5 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 5 или 10 флаконов, помещенные в пластиковые контейнеры «Onco-Safe», которые предназначены для безопасного транспортирования и использования препарата, вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованных лекарственных препаратов

Остатки препарата и все инструменты и материалы, которые использовались для приготовления растворов для инфузий Флударабин-Эбеве®, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

Срок годности

3 года.

Готовый к применению раствор для инфузий в 5 % растворе глюкозы или в 0,9 % растворе натрия хлорида хранить не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °С.

Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке!

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Держатель РУ: ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ, Мондзеештрассе 11, А-4866, Унтерах, Австрия;

Произведено: ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ, Мондзеештрассе 11, А-4866, Унтерах, Австрия.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;

телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Руководитель группы
поддержания
зарегистрированных продуктов
ЗАО «Сандоз»



Никинен С.В.