

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Флударабин-Тева, 25 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флударабин

В 1 мл концентрата содержится 25 мг флударабина (в виде фосфата)

Каждый флакон 2 мл содержит 50 мг флударабина (в виде фосфата)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Прозрачный, бесцветный или коричневатно-желтый раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) (в качестве терапии первой линии). Терапия препаратом Флударабин-Тева в качестве терапии первой линии может быть начата только у пациентов с прогрессирующим заболеванием (стадия С по классификации Binet или стадия III/IV по классификации Rai), либо на стадиях A/B по классификации Binet или стадиях 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 заболевания во время или после применения, по меньшей мере, одной стандартной схемы, содержащей алкилирующие препараты).

Неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности (для лечения пациентов, резистентных к терапии алкилирующими препаратами, или у которых отмечается прогрессирование заболевания во время или после применения, по меньшей мере, одной стандартной схемы, содержащей алкилирующие препараты).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Флударабин-Тева следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза флударабина фосфата составляет 25 мг/м² поверхности тела; ежедневно, в течение 5 дней, каждые 28 дней.

Продолжительность лечения зависит от эффективности и переносимости препарата.

Особые популяции

Пациенты с хроническим лимфолейкозом

Пациентам с хроническим лимфолейкозом флударабин следует применять до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, обычно - 6 циклов), после чего лечение должно быть прекращено.

Пациенты с неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности

У пациентов с неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности лечение флударабином 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 неходжкинской лимфоме низкой степени злокачественности, большинство пациентов получило не более 8 циклов лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Так как имеются ограниченные данные по применению флударабина у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет), препарат следует применять с осторожностью у данной категории пациентов (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов со снижением функции 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 флударабина противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность применения флударабина не изучены у пациентов с нарушениями функции печени. Следует соблюдать осторожность при применении флударабина у данной группы пациентов (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Флударабин-Тева у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6. Препарат следует вводить только внутривенно болюсно или в виде инфузии в течение 30 минут. Не было сообщений о возникновении выраженных побочных реакций в месте введения препарата Флударабин-Тева экстравазально. Однако необходимо избегать случайного внесосудистого введения препарата.

Инструкции по растворению и разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Почечная недостаточность с клиренсом креатинина < 30 мл/мин.

Декомпенсированная гемолитическая анемия.

Беременность и период грудного вскармливания

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат Флударабин-Тева следует применять после тщательной оценки соотношения риск/польза:

- у пациентов в ослабленном состоянии (особенно, у пациентов с тяжелыми нарушениями функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), пациентов с иммунодефицитом или с оппортунистическими инфекциями в анамнезе);
- у пожилых пациентов в возрасте старше 75 лет;
- у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-70 мл/мин);
- у пациентов с печеночной недостаточностью.

Особые указания

Лечение флударабином следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт использования цитотоксических средств.

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 функций ЦНС с целью своевременного выявления возможных неврологических расстройств.

Нейротоксичность

При использовании высоких доз в исследованиях с целью определения оптимальных доз у пациентов с острым лимфолейкозом применение флударабина было связано с развитием тяжелых неврологических симптомов, включая слепоту, кому и смерть. Эти симптомы

развивались от 21 до 61 дней после применения последней дозы и наблюдались примерно у 36 % пациентов при применении флударабина внутривенно в дозах, приблизительно в 4 раза превышающих рекомендуемые (96 мг/м^2 поверхности тела/сутки в течение 5-7 дней). У пациентов, принимающих флударабин в диапазоне доз, рекомендованных для лечения хронического лимфолейкоза и неходжкинской лимфомы низкой степени злокачественности, тяжелые токсические симптомы со стороны ЦНС наблюдались редко (кома, возбуждение и судороги) или нечасто (спутанность сознания) (см. раздел «Побочное действие»).

Влияние длительного применения флударабина на ЦНС неизвестно. Однако в некоторых исследованиях было показано, что при относительно продолжительном применении (до 26 курсов терапии) флударабин переносится пациентами удовлетворительно. Следует вести наблюдение за пациентами для выявления неврологических симптомов.

Применение препарата Флударабин-Тева может быть связано с развитием лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или СОЗЛ.

Данные заболевания могут развиваться:

-при применении в рекомендованных дозах

- когда препарат Флударабин-Тева применяется после или в комбинации с препаратами, применение которых также приводит к развитию лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или СОЗЛ.
- или когда препарат Флударабин-Тева применяется у пациентов с факторами риска, такими как: краниальное облучение или общее тотальное облучение всего тела, трансплантация гемопоэтических клеток, при наличии реакции «трансплантат против хозяина», почечной недостаточности или печеночной энцефалопатии.

- при применении в дозах, превышающих рекомендованные дозы.

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

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

При подозрении на лейкоэнцефалопатию, острую токсическую лейкоэнцефалопатию или СОЗЛ лечение флударабином следует прекратить. Пациенты должны находиться под наблюдением медицинского персонала, необходимо сделать томографию головного мозга,

предпочтительно МРТ. Если диагноз подтверждается, то терапия флударабином должна быть прекращена навсегда.

Пациенты в ослабленном состоянии

У пациентов в ослабленном состоянии препарат Флударабин-Тева следует применять с осторожностью и после тщательной оценки соотношения риск/польза. Это особенно важно для пациентов с тяжелыми нарушениями функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), иммунодефицитом или оппортунистическими инфекциями в анамнезе.

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

Миелосупрессия

У пациентов, получающих лечение флударабином, отмечалось тяжелое угнетение функции костного мозга, выраженная анемия, тромбоцитопения и нейтропения. Угнетение костного мозга обычно носит обратимый характер. При терапии флударабином 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). Большинство пациентов имели гематологические нарушения, которые были связаны либо с заболеванием, либо с предшествующей миелосупрессивной терапией. Миелосупрессия может быть выраженной и иметь кумулятивный характер.

Сообщалось о нескольких случаях развития у взрослых пациентов трехлинейной гипоплазии или аплазии костного мозга, проявляющихся панцитопенией, иногда со смертельным исходом. Продолжительность клинически значимой панцитопении составляла от 2 месяцев до 1 года. Данные эпизоды были выявлены как у предварительно леченых пациентов, так и у нелеченых пациентов.

Прогрессирование заболевания

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

Реакция «трансплантат против хозяина»

Реакция «трансплантат против хозяина» (реакция трансфузируемых иммунокомпетентных лимфоцитов против хозяина), возникающая в результате гемотрансфузий, наблюдалась после переливания необлученных компонентов крови пациентам, получавшим лечение флударабином. Сообщалось о высокой частоте летальных исходов, как следствие этой реакции. В связи с этим пациентам, которые нуждаются в гемотрансфузиях и которые

получают или получали лечение препаратом Флударабин-Тева, следует переливать только облученные компоненты крови.

Рак кожи

У пациентов во время или после терапии флударабином отмечалось ухудшение или обострение уже существующих опухолевых поражений кожи, а также развитие новых злокачественных новообразований кожи.

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о развитии синдрома лизиса опухоли, особенно при большой опухолевой массе. Так как препарат Флударабин-Тева может вызывать лизис опухоли уже на первой неделе терапии, должна соблюдаться осторожность при лечении пациентов с риском развития этого синдрома.

Аутоиммунные заболевания

Вне зависимости от наличия или отсутствия аутоиммунных процессов в анамнезе, а также от результатов пробы Кумбса было описано возникновение угрожающих жизни 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 повторного его применения. Пациенты, получающие лечение препаратом Флударабин-Тева, должны тщательно наблюдаться для выявления симптомов гемолиза. В случае развития гемолиза рекомендуется прекращение терапии препаратом Флударабин-Тева. Наиболее распространенными лечебными мероприятиями при гемолитической анемии являются трансфузии облученной крови и глюкокортикостероидами.

Нарушения функции почек

Имеются ограниченные клинические данные о применении флударабина для лечения пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 70 мл/мин). Препарат Флударабин-Тева должен применяться с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-70 мл/мин) дозу необходимо уменьшить на 50 % и проводить тщательное наблюдение за пациентами (см. раздел «Способ применения и дозы»). Лечение препаратом Флударабин-Тева противопоказано, если клиренс креатинина < 30 мл/мин.

Пожилые пациенты

В связи с ограниченными данными по применению флударабина у пациентов пожилого возраста (> 75 лет), препарат следует применять с осторожностью у данной категории

пациентов. У пациентов в возрасте 65 лет и старше, необходимо контролировать клиренс креатинина до начала лечения.

Вакцинация

Во время и после лечения препаратом Флударабин-Тева следует избегать вакцинации живыми вакцинами.

Повторный курс лечения после начальной терапии препаратом Флударабин-Тева

Пациенты, у которых первичная терапия препаратом Флударабин-Тева была эффективной, с большой вероятностью отвечают на повторную монотерапию флударабином. Следует избегать перехода с начальной терапии препаратом Флударабин-Тева на хлорамбуцил у пациентов, не ответивших на терапию препаратом Флударабин-Тева, так как пациенты, резистентные к терапии препаратом Флударабин-Тева, в большинстве случаев проявляют резистентность и к хлорамбуцилу.

Другие предупреждения

Фертильные женщины и мужчины должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения и не менее 6 месяцев после окончания терапии.

Правила обращения с препаратом Флударабин-Тева

При обращении с препаратом Флударабин-Тева должны соблюдаться все инструкции, принятые для использования и уничтожения цитотоксических препаратов. Следует избегать вдыхания препарата. Рекомендуются использование защитных очков и латексных перчаток, чтобы избежать контакта в случае повреждения флакона или другой случайной потери препарата. 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 Флударабин-Тева запрещено.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействий

Пентостатин (дезоксикоформицин)

При клиническом исследовании флударабина в комбинации с пентостатином (дезоксикоформицином) для лечения ХЛЛ была выявлена неприемлемо высокая частота летальной легочной токсичности. Поэтому применение флударабина в сочетании с пентостатином не рекомендуется.

Дипиридамол

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

Цитарабин

Клинические исследования и эксперименты *in vitro* показали, что при применении флударабина в комбинации с цитарабином внутриклеточная пиковая концентрация и внутриклеточная экспозиция ара-ЦТФ (активного метаболита цитарабина) увеличивались в лейкемических клетках. Концентрации ара-Ц в плазме и скорость выведения ара-ЦТФ не изменились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Доклинические данные исследований на крысах продемонстрировали перенос флударабина и / или метаболитов через плаценту. Результаты исследований внутривенной эмбриотоксичности на крысах и кроликах показали эмбриолетальный и тератогенный потенциал в терапевтических дозах (см. раздел 5.3).

Данные о применении флударабина беременными женщинами в первом триместре крайне ограничены.

Флударабин не следует применять во время беременности, кроме случаев очевидной необходимости (например, в угрожающей жизни ситуации, если отсутствует альтернативный более безопасный вид лечения без ущерба для терапевтического эффекта, если лечение нельзя отменить). Флударабин может нанести вред плоду. Врачи, назначающие лечение, могут рассматривать возможность использования флударабина только, если потенциальные выгоды оправдывают потенциальные риски для плода.

Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о потенциальной опасности для плода.

Женщины детородного возраста или фертильные мужчины должны принимать эффективные меры контрацепции в течение и как минимум 6 месяцев после прекращения терапии (см. раздел 4.3).

Грудное вскармливание

Неизвестно выводится ли лекарственный препарат или его метаболиты с грудным молоком человека.

Однако доклинические данные свидетельствуют о том, что флударабина фосфат и/или метаболиты переносятся из материнской крови в молоко.

Из-за возможности серьезных побочных реакций на флударабин у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, флударабин противопоказан кормящим матерям (см. раздел 4.2).

Фертильность

Данные о влиянии флударабина на фертильность отсутствуют. Было доказано, что у животных флударабин отрицательно влияет на мужскую репродуктивную систему (см. раздел 5.3).

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

Флударабин может снизить способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, например, наблюдались утомляемость, слабость, нарушение зрения, спутанность сознания, возбуждение и судороги.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Основываясь на опыте использования флударабина, к наиболее частым нежелательным реакциям (далее НР) относятся миелосупрессия (нейтропения, тромбоцитопения и анемия), инфекции, включая пневмонию, кашель, лихорадка, утомляемость, слабость, тошнота, рвота и диарея. К прочим зарегистрированным НР относятся озноб, отек, недомогание, периферическая невропатия, нарушение зрения, анорексия, мукозит, стоматит и кожная сыпь.

У пациентов, получавших флударабин, наблюдались серьезные оппортунистические инфекции. Сообщалось о летальных исходах в результате серьезных НР.

Табличное резюме нежелательных реакций

Для оценки частоты встречаемости НР использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения)):

очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна: отдельные сообщения о следующих НР (поскольку информация о данных НР получена методом спонтанных сообщений, точно оценить частоту встречаемости и причинно-следственную связь с препаратом не всегда представляется возможным, для данных реакций указано «частота неизвестна»). В каждой частотной группе НР расположены в порядке понижения степени их серьезности.

Таблица 1. Нежелательные реакции в исследованиях, посвященных изучению применения флударабина или данные, полученные в результате пострегистрационного наблюдения

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	Очень часто	Инфекции/оппортунистические инфекции (например, латентная вирусная реактивация, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, опоясывающий герпес, вирус Эпштейна-Барр), пневмония
	Редко	Лимфопролиферативное заболевание (связанное с вирусом Эпштейна-Барр)
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (в т.ч. кисты и полипы)	Часто	Миелодиспластический синдром и острый миелоидный лейкоз (в основном связанный с предшествующим, сопутствующим или последующим лечением алкилирующими препаратами, ингибиторами топоизомеразы или облучением)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Нейтропения, анемия, тромбоцитопения
	Часто	Миелосупрессия
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Аутоиммунное заболевание (включая аутоиммунную гемолитическую анемию), синдром Эванса, тромбоцитопеническая пурпура, приобретенная гемофилия, пемфигус)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Анорексия
	Нечасто	Синдром лизиса опухоли (включая почечную недостаточность, метаболический ацидоз), гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперурикемия, гематурия, уратная кристаллурия, гиперфосфатемия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Периферическая нейропатия
	Нечасто	Спутанность сознания
	Редко	Кома, судороги, возбуждение
	Частота неизвестна	Внутричерепное кровоизлияние
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нарушение зрения
	Редко	Слепота, неврит зрительного нерва, невропатия зрительного нерва
Нарушения со стороны сердца	Редко	Сердечная недостаточность, аритмия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Кашель
	Нечасто	Легочная токсичность (включая легочный фиброз), пневмонит, одышка
	Частота неизвестна	Легочное кровотечение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Рвота, диарея, тошнота
	Часто	Стоматит
	Нечасто	Желудочно-кишечное кровотечение, изменение активности ферментов поджелудочной железы

Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Изменение активности ферментов печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь
	Редко	Рак кожи, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса–Джонсона
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна	Геморрагический цистит
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Лихорадка, утомляемость, слабость
	Часто	Отек, мукозит, озноб, плохое самочувствие

В пределах каждой группы по частоте встречаемости НР представлены в порядке уменьшения серьезности.

Если любые из указанных в инструкции нежелательные реакции усугубляются или Вы заметили любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

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.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

При использовании высоких доз флударабина возможно развитие необратимых изменений со стороны центральной нервной системы, потеря зрения, кома и летальный исход, а также развитие тяжелой формы тромбоцитопении и нейтропении вследствие подавления функции костного мозга. В случае появления угрожающих симптомов препарат следует немедленно отменить и проводить поддерживающую терапию. Специфический антидот неизвестен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – антиметаболит.

Код АТХ: L01BB05.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Флударабин-Тева – противоопухолевый препарат, содержит флударабина фосфат, который является водорастворимым фторированным нуклеотидным аналогом противовирусного средства видарабина, 9- β -D-арабинофуранозиладенин (ара-А), который относительно устойчив к дезаминированию аденозиндезаминазой.

Флударабина фосфат быстро дефосфорилируется до 2-фтор-ара-А, который поглощается клетками и затем фосфорилируется внутриклеточно дезоксицитидинкиназой до активного трифосфата, 2-фтор-ара-АТФ. Было показано, что этот метаболит ингибирует рибонуклеотидредуктазу, ДНК-полимеразу α/δ и ϵ , ДНК-примазу и ДНК-лигазу, тем самым подавляя синтез ДНК. Кроме того, происходит частичное ингибирование РНК-полимеразы II и, как следствие, снижение синтеза белка.

Хотя некоторые аспекты механизма действия 2-фтор-ара-АТФ пока неясны, предполагается, что все эффекты на ДНК, РНК и синтез белка вносят вклад в ингибирование роста клеток, при этом подавление синтеза ДНК является доминирующим фактором. Кроме того, исследования *in vitro* показали, что воздействие 2-фтор-ара-А на лимфоциты при ХЛЛ вызывает обширную фрагментацию ДНК и гибель клеток, характерную для апоптоза.

Исследование III фазы с участием пациентов с первичной терапией хронического лимфоцитарного лейкоза В клеток, сравнивающее лечение флударабином и хлорамбуцилом (40 мг/м² каждые 4 недели) у 195 и 199 пациентов, соответственно, показало следующий результат: статистически значимо более высокая частота общего ответа и частота полного ответа после лечения 1-й линии флударабином по сравнению с хлорамбуцилом (61,1 % против 37,6 % и 14,9 % против 3,4 % соответственно); статистически значимое увеличение продолжительности ответа (19 против 12,2 месяцев) и времени до прогрессирования (17 против 13,2 месяцев) для пациентов в группе флударабина. Медиана выживаемости двух групп пациентов составила 56,1 месяца для флударабина и 55,1 месяца для хлорамбуцила, незначительная разница также была подтверждена показателем эффективности. Доля пациентов с токсическими эффектами была сопоставима между пациентами в группе приема флударабина (89,7 %) и пациентами в группе приема хлорамбуцила (89,9%). Хотя разница в общей частоте гематологической токсичности не была значимой между двумя группами лечения, значительно большая часть

пациентов в группе приема флударабина испытала токсический эффект на лейкоциты ($p = 0,0054$) и лимфоциты ($p = 0,0240$), чем пациенты в группе приема хлорамбуцилом. Доля пациентов, у которых возникли тошнота, рвота и диарея, была значительно ниже у пациентов в группе приема флударабина ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ и $p = 0,0489$, соответственно), чем у пациентов в группе приема хлорамбуцила. Также сообщалось о токсичном воздействии на печень для значительно меньшего количества пациентов в группе приема флударабина, чем в группе приема хлорамбуцила ($p = 0,0487$).

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

В рандомизированном исследовании флударабина по сравнению с циклофосфамидом, адриамицином (доксорубицином) и преднизолоном (САР) у 208 пациентов с ХЛЛ по шкале Бине В или С наблюдались следующие результаты в подгруппе из 103 пациентов: общая частота ответа и частота полного ответа были выше при приеме флударабина по сравнению с САР (45 % против 26 % и 13 % против 6 %, соответственно); продолжительность ответа и общая выживаемость были аналогичными для флударабина и САР. В установленный период лечения в течение 6 месяцев количество летальных исходов составило 9 (флударабин) против 4 (САР).

Апостериорный анализ с использованием данных только за период до 6 месяцев после начала лечения выявил разницу между кривыми выживаемости при приеме флударабина и САР в пользу САР в подгруппе пациентов со стадией С по Бине, получавших предварительное лечение.

Токсичен. Обладает тератогенной активностью. Мутагенными свойствами не обладает.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Фармакокинетика флударабина (2-фтор-ара-А) изучалась после внутривенного введения путем быстрой болюсной инъекции и кратковременной инфузии, а также после непрерывной инфузии флударабина фосфата (флударабина 2-фтор-ара-АМФ).

2-фтор-ара-АМФ представляет собой водорастворимое пролекарство, которое быстро и количественно дефосфорилируется в организме человека до нуклеозида флударабина (2-фтор-ара-А). После инфузии однократной дозы 25 мг 2-фтор-ара-АМФ на м² онкологическим больным в течение 30 минут 2-фтор-ара-А достиг средней максимальной концентрации в плазме 3,5-3,7 мкМ в конце инфузии. Соответствующие уровни 2-фтор-ара-А после пятой дозы демонстрировали умеренное накопление со средними максимальными уровнями 4,4 - 4,8 мкМ в конце инфузии. Во время 5-дневного режима лечения минимальные уровни 2-фтор-ара-А в плазме увеличивались примерно в 2 раза. Можно

исключить накопление 2-фтор-ара-А за несколько циклов лечения. Постмаксимальные уровни распадались за три фазы утилизации с начальным периодом полураспада приблизительно 5 минут, промежуточный период полураспада 1-2 часа и конечный период полураспада приблизительно 20 часов.

Распределение

Сравнение фармакокинетики 2-фтор-ара-А в исследованиях выявило средний общий плазменный клиренс (CL) 79 ± 40 мл/мин/м² ($2,2 \pm 1,2$ мл/мин/кг) и средний объем распределения (Vss) 83 ± 55 л/м² ($2,4 \pm 1,6$ л/кг). Данные показали высокую индивидуальную вариабельность. Концентрация 2-фтор-ара-А и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) в плазме крови увеличиваются в линейной зависимости от дозы, тогда как период полураспада $T_{1/2}$, клиренс и объемы распределения оставались постоянными, независимо от дозы, что указывает на линейное поведение дозы.

Возникновение нейтропении и изменений гематокрита указывало на то, что цитотоксичность флударабин фосфата подавляет кроветворение в зависимости от дозы.

Элиминация

Выведение 2-фтор-ара-А происходит в основном за счет почечной экскреции. От 40 до 60 % введенной внутривенно дозы были выведены с мочой. В исследовании баланса масс при введении H³-2-фтор-ара-АМФ лабораторным животным наблюдалось полное выведение радиоактивно меченного вещества с мочой. Другой метаболит, 2-фтор-ара-гипоксантин, который представляет собой основной метаболит у собак, наблюдался у людей лишь в незначительной степени. У лиц с нарушением функции почек наблюдается снижение общего клиренса препарата, что указывает на необходимость снижения дозы. В исследованиях *in vitro* не выявлено выраженной тенденции связывания 2-фтор-ара-А белками плазмы человека.

Клеточная фармакокинетика

2-фтор-ара-А активно транспортируется в лейкемические клетки, после чего он рефосфорилируется в монофосфат, а затем в ди- и трифосфат. Трифосфат 2-фтор-ара-АТФ является основным внутриклеточным метаболитом и единственным метаболитом, обладающим цитотоксической активностью. Максимальные уровни 2-фтор-ара-АТФ в лейкемических лимфоцитах пациентов с ХЛЛ наблюдались в среднем через 4 часа и демонстрировали значительные колебания со средней пиковой концентрацией приблизительно 20 мкл. Уровни 2-фтор-ара-АТФ в лейкемических клетках всегда были значительно выше, чем максимальные уровни 2-фтор-ара-А в плазме, что указывает на накопление в целевых участках. Инкубация лейкемических лимфоцитов *in vitro* показала линейную взаимосвязь между внеклеточным воздействием 2-фтор-ара-А (произведение

концентрации 2-фтор-ара-А и продолжительностью инкубации) и внутриклеточным обогащением 2-фтор-ара-АТФ. Элиминация 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней показала средние значения периода полураспада 15 и 23 часа.

Не было обнаружено четкой корреляции между фармакокинетикой 2-фтор-ара-А и эффективностью лечения у онкологических больных.

5.3. Доклинические исследования

Токсикологические исследования кратковременного назначения и многократного введения препарата на животных показали, что костный мозг, лимфоидные органы, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, почки и мужские репродуктивные органы являются основными органами-мишенями токсичности. Нейротоксичность наблюдалась при высоких дозировках.

Флударабин фосфат был тератогенным у животных и вызывал пороки развития скелета и внешние деформации в дозах, аналогичных или меньших, чем терапевтическая доза.

Исследования генотоксичности показали, что флударабин фосфат был отрицательным в анализах генных мутаций и в тесте на доминантную летальность у самцов мышей, но действительно вызывал кластогенные эффекты в анализе неактивированных хромосомных aberrаций в клетках яичника китайского хомячка (СНО) и в микроядерном тесте *in vivo* на мышах.

Не проводилось никаких исследований канцерогенности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Препарат не содержит противомикробных консервантов. Поэтому с микробиологической точки зрения раствор следует использовать немедленно после приготовления. Если его не использовали сразу после приготовления, то ответственность за сроки и условия хранения несет пользователь. Обычно не следует хранить приготовленный раствор более 24 ч при температуре 2-8 °С или 8 ч при комнатной температуре.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2,0 мл во флаконы из прозрачного бесцветного стекла типа I (Евр.Фарм.) с пробками из бромбутилового каучука и алюминиевыми колпачками, снабженными защитной крышкой из цветного пропилена.

1 флакон, обтянутый прозрачной пленкой из ПВХ/полиэтилена, вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

При обращении с препаратом Флударабин-Тева должны соблюдаться все инструкции, принятые для использования и уничтожения цитотоксических препаратов. Следует избегать вдыхания препарата. Рекомендуются использование защитных очков и латексных перчаток, чтобы избежать контакта в случае повреждения флакона или другой случайной потери препарата. 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 Флударабин-Тева запрещено.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020, Израиль

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35

Тел.: +7 (495) 644 22 34

Факс: +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Флударабин-Тева доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.