

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

Веро-флударабин, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флударабин.

Каждый флакон содержит 50 мг флударабина (в виде фосфата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Пористая масса почти белого цвета.

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

Препарат Веро-флударабин показан к применению у взрослых:

- В-клеточный хронический лимфолейкоз (в качестве терапии первой линии). Терапия препаратом Веро-флударабин 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 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, которые резистентны к терапии алкилирующими препаратами, или у которых отмечается прогрессирование заболевания во время или после лечения, по меньшей мере, одной стандартной схемы, содержащей алкилирующие препараты)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение препаратом Веро-флударабин следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Рекомендуемая доза – 25 мг/м² поверхности тела ежедневно в течение 5 дней каждые 28 дней.

Продолжительность лечения зависит от эффективности и переносимости препарата. Пациентам с хроническим лимфолейкозом препарат Веро-флударабин следует применять до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, обычно – 6 циклов), после чего лечение должно быть прекращено.

У пациентов с неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности лечение препаратом Веро-флударабин рекомендуется проводить до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии). После достижения наибольшего эффекта следует рассмотреть необходимость проведения двух циклов консолидации. По данным клинических исследований 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 препарата Веро-флударабин 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 препарата Веро-флударабин противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность применения препарата Веро-флударабин 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 Веро-флударабин у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Веро-флударабин следует вводить только внутривенно. Не было сообщений о возникновении выраженных локальных побочных реакций при введении флударабина экстравазально. Однако необходимо избегать случайного внесосудистого введения препарата.

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к флударабину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- Нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)
- Декомпенсированная гемолитическая анемия
- Беременность
- Период грудного вскармливания
- Детский возраст до 18 лет (отсутствие достаточных данных по эффективности и безопасности)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Флударабин следует применять с осторожностью после тщательной оценки состояния 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

При терапии препаратом Веро-флударабин рекомендуется периодически оценивать показатели периферической крови для выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопении, тщательно контролировать концентрацию креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина, а также осуществлять тщательный мониторинг функции

центральной нервной системы (ЦНС) с целью своевременного выявления возможных неврологических расстройств.

Нейротоксичность

При применении 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 в течение от 21 до 60 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 в 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 4.8).

Влияние длительного применения флударабина на ЦНС неизвестно. Однако в некоторых исследованиях было показано, что при относительно продолжительном применении (до 26 курсов терапии) флударабин переносился пациентами удовлетворительно. За пациентами следует внимательно наблюдать для выявления неврологических симптомов. Применение флударабина может быть связано с развитием лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или синдромом обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ).

Эти заболевания могут развиваться:

- при применении в рекомендованных дозах,
 - когда флударабин применяется после или в комбинации с препаратами, применение которых также приводит к развитию лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или СОЗЛ;
 - когда флударабин применяется у пациентов с факторами риска такими как: краниальное облучение или общее (тотальное) облучение всего тела, трансплантация гемопоэтических клеток, реакция «трансплантат против хозяина», почечная недостаточность или печеночная энцефалопатия;
- 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/квардрепарез, мышечную спастичность и недержание.

Лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия и 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, им 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 флударабин 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. При терапии флударабином солидных опухолей у взрослых наибольшее снижение количества нейтрофилов в среднем наблюдалось на 13-й день (3–25-й день) от начала лечения, тромбоцитов – в среднем на 16-й день (2–32-й день). Большинство пациентов имели гематологические нарушения, которые были связаны либо с заболеванием, либо с предшествующей миелосупрессивной терапией. Может наблюдаться кумулятивная миелосупрессия. Хотя миелосупрессия, индуцированная химиотерапией, часто бывает обратимой, введение флударабина требует тщательного гематологического контроля.

Сообщалось о нескольких случаях развития у взрослых пациентов трехлинейной гипоплазии или аплазии костного мозга, проявляющихся панцитопенией, иногда со смертельным исходом. Продолжительность клинически значимой цитопении в отмеченных случаях варьировала приблизительно от 2 месяцев до 1 года. Эти эпизоды проявлялись 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 смертельных исходов, как следствие этой болезни. В связи с этим пациентам, которые нуждаются в гемотрансфузиях и которые получают или получали лечение флударабином, 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 применение флударабина может привести к лизису 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 результатов пробы Кумбса было описано возникновение угрожающих жизни, а иногда и смертельных аутоиммунных заболеваний (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 применения флударабина.

Пациенты, получающие лечение препаратом Веро-флударабин, должны тщательно наблюдаться для выявления симптомов гемолиза. В случае развития гемолиза рекомендуется прекращение терапии препаратом. Наиболее распространенными лечебными мероприятиями при гемолитической анемии являются трансфузии облученной крови и терапия глюкокортикостероидами.

Нарушения функции почек

Имеются ограниченные клинические данные о применении флударабина для лечения пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина <70 мл/мин). Препарат Веро-флударабин 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 4.2). Лечение препаратом Веро-флударабин 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 Веро-флударабин следует избегать вакцинации живыми вакцинами.

Повторный курс лечения после начальной терапии препаратом Веро-флударабин

Пациенты, у которых первичная терапия препаратом Веро-флударабин была эффективной, обладают хорошими шансами на повторный ответ при монотерапии препаратом.

Следует избегать перехода от начальной терапии препаратом Веро-флударабин на хлорамбуцил у пациентов, не ответивших на терапию препаратом, так как пациенты, резистентные к терапии флударабином, в большинстве случаев проявляют резистентность и к хлорамбуцилу.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

С пентостатином

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

С дипиридамолом

Дипиридамолом или другие ингибиторы обратного захвата аденозина могут уменьшить терапевтическую эффективность флударабина.

С цитарабином

Клинические исследования и исследования *in vitro* показали, что применение флударабина в комбинации с цитарабином может увеличить концентрацию ара-ЦТФ (активного метаболита цитарабина) в лейкозных клетках.

Концентрация цитарабина в плазме крови и скорость его выведения при этом не изменялись.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с детородным потенциалом и мужчины должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения и не менее 6 месяцев после окончания терапии.

Беременность

Применение флударабина противопоказано во время беременности.

Лактация

Не следует начинать грудное вскармливание во время терапии флударабином. При необходимости его применения, женщины, кормящие грудью, должны прекратить грудное вскармливание.

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

Некоторые побочные эффекты флударабина, такие как повышенная усталость, слабость, нарушение четкости зрения, спутанность сознания, возбуждение могут отрицательно влиять на способность управлять автомобилем и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 таких нежелательных реакций был летальный исход.

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций указана на основании данных клинических исследований, независимо от причинно-следственной связи с применением флударабина, в соответствии с классификацией, рекомендованной Всемирной Организацией 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 (на основании имеющихся данных невозможно оценить частоту развития нежелательной реакции).

Инфекции и инвазии: очень часто – инфекции/оппортунистические инфекции (например, реактивация латентных вирусных инфекций, в том числе вызванных вирусом *Herpes zoster*, вирусом Эпштейна-Барр, а также прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия), пневмония; редко – лимфопролиферативные нарушения (связанные с вирусом Эпштейна-Барр).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): часто – миелодиспластический синдром и острый миелолейкоз (главным образом связанные с предварительным, сопутствующим или последующим лечением алкилирующими средствами, ингибиторами топоизомеразы или лучевой терапией).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто – миелосупрессия.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – аутоиммунные заболевания (включая аутоиммунную гемолитическую анемию, тромбоцитопеническую пурпуру, пемфигус, синдром Эванса, приобретенную гемофилию).

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – тошнота, рвота, диарея; часто – стоматит; нечасто – отклонение от нормы показателей активности ферментов поджелудочной железы.

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

Нарушения метаболизма и питания: часто – анорексия; нечасто – синдром лизиса опухоли (в результате лизиса опухоли может развиваться гиперурикемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гематурия, уратная кристаллурия и почечная недостаточность).

Нарушения со стороны нервной системы: часто – периферическая нейропатия; нечасто – спутанность сознания; редко – агитация, судороги, кома.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушения 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 (включая одышку, легочный фиброз, пневмонит).

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

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – желудочно-кишечное кровотечение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожная сыпь; редко – рак кожи,

синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – повышение температуры тела, повышенная утомляемость, слабость; часто – озноб, недомогание, отеки, мукозиты.

Пострегистрационные данные

Нарушения со стороны нервной системы: частота неизвестна – лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия, СОЗЛ (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – кровотечения (включая церебральное кровотечение, легочное кровотечение, геморрагический цистит).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Применение флударабина в дозах, превышающих рекомендуемые, вызывает развитие лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или синдрома обратимой задней энцефалопатии.

Симптомы

Симптомы могут включать головную боль, тошноту, рвоту, судороги, нарушения зрения (такие как потеря зрения), нарушение чувствительности и очаговую неврологическую симптоматику, а также неврит зрительного нерва и папиллит, спутанность сознания, сонливость, агитацию, парапарез/квадропарез, мышечную спастичность и недержание, 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.

Лечение

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 средства; антиметаболиты; аналоги пурина

Код АТХ: L01BB05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Веро-флударабин – противоопухолевый препарат, содержит флударабина фосфат, который является фторированным нуклеотидным аналогом противовирусного агента видарабина, 9-β-D-арабинофуранозиладенина (ара-А), относительно устойчивого к действию аденозиндезаминазы.

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

Исследования *in vitro* показали, что воздействие 2-фтор-ара-А на лимфоциты пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) активирует механизм интенсивной фрагментации ДНК и апоптоза. Токсичен. Обладает тератогенной активностью. Мутагенными свойствами не обладает.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция и распределение

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

Связывание с белками плазмы крови незначительное. 2-фтор-ара-А выводится преимущественно почками.

Биотрансформация

2-фтор-ара-А активно транспортируется в лейкемические клетки, после чего рефосфорилируется до монофосфата и частично до ди- и трифосфата. Трифосфат (2-фтор-ара-АТФ) является основным внутриклеточным метаболитом и единственным из известных метаболитов, обладающих цитотоксической активностью. Концентрация 2-фтор-ара-АТФ в лейкемических клетках была значительно выше, чем его максимальная концентрация в плазме, что указывает на кумуляцию вещества в опухолевых клетках. Период полувыведения ($T_{1/2}$) 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней составляет в среднем от 15 до 23 ч. После однократной внутривенной инфузии пациентам с ХЛЛ 2-фтор-ара-АМФ в дозе 25 мг/м² в течение 30 минут максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови 2-фтор-ара-А составляет 3,5–3,7 мкмоль и достигается к окончанию инфузии. Определения соответствующего уровня 2-фтор-ара-А после пяти введений препарата показали умеренную кумуляцию со средней величиной $C_{\max}$, равной 4,4–4,8 мкмоль к моменту окончания инфузии. В течение пятидневного лечения уровни 2-фтор-ара-А в плазме увеличились в 2 раза. При этом кумуляция 2-фтор-ара-А после нескольких циклов терапии может быть незначительной. После окончания инфузии наблюдается трехфазное снижение концентрации с периодом полувыведения начальной фазы 5 мин, $T_{1/2}$ промежуточной фазы 1–2 ч и $T_{1/2}$ терминальной фазы – около 20 ч. Изучение фармакокинетики 2-фтор-ара-А показало, что в среднем общий плазменный клиренс составляет 79 ± 40 мл/мин/м² маннитол ($2,4 \pm 1,2$ мл/мин/кг), а средний объем распределения – 83 ± 55 л/м² ($2,4 \pm 1,61$ л/кг). Полученные данные указывают на высокую индивидуальную вариабельность. После внутривенного введения концентрация 2-фтор-ара-А в плазме крови и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) увеличиваются в линейной зависимости от дозы, тогда как $T_{1/2}$, плазменный клиренс и объемы распределения остаются постоянными вне зависимости от дозы.

Элиминация

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

У пациентов со сниженной функцией почек наблюдалось уменьшение общего клиренса препарата, что указывает на необходимость снижения дозы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол.

Натрия гидроксид.

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

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

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

Условия хранения после приготовления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

50 мг действующего вещества во флаконы бесцветного стекла I гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми, с обкаткой колпачками алюмо-пластиковыми.

1 флакон с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

3 или 5 флаконов с инструкцией по применению помещают в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

25, 35 или 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

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

Приготовление раствора

Перед введением содержимое флакона растворяют в 2 мл воды для инъекций. В 1 мл приготовленного раствора содержится 25 мг флударабина фосфата.

Требуемую дозу, рассчитанную исходя из поверхности тела пациента, набирают в шприц. Затем эту дозу разводят в 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят внутривенно болюсно. Альтернативно, для внутривенной инфузии, требуемую дозу, набранную в шприц, разводят в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно примерно в течение 30 мин.

Правила обращения с препаратом Веро-флударабин

При обращении с препаратом Веро-флударабин 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 Веро-флударабин запрещено.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Российская Федерация, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

Электронная почта: info@veropharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ»

Адрес: Российская Федерация, 115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.

Тел: +7 (495) 797-57-37

Факс: +7 (495) 792-53-28

Электронная почта: info@veropharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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