

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

Флударабел, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флударабин.

Каждая таблетка содержит 10 мг флударабина (в виде фосфата).

Вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета.

На поперечном разрезе ядро белого цвета.

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

Препарат Флударабел показан к применению у взрослых пациентов по следующим показаниям:

- В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) (в качестве терапии первой линии). Терапия препаратом Флударабел в качестве терапии первой линии может быть начата только у пациентов с прогрессирующим заболеванием (стадия С 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 (НХЛ НЗ).
- Фолликулярные В-клеточные лимфомы.
- Лимфомы из клеток мантийной зоны.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Флударабел следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Режим дозирования

Рекомендованная доза для приема внутрь составляет 40 мг/м² поверхности тела ежедневно, в течение 5 дней, каждые 28 дней.

Количество таблеток для ежедневного приема внутрь следует определять по таблице 1.

Таблица 1. Расчет количества таблеток в зависимости от площади поверхности тела

Площадь поверхности тела (ППТ) [м ²]	Общая суточная доза рассчитана согласно ППТ (округленная до целого числа) [мг/день]	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 переносимости и эффективности препарата. Флударабин следует применять до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, обычно - 6 циклов), после чего лечение должно быть прекращено. Пациентам, принимающим флударабин, требуется строгий клинический контроль для оценки ответа и токсичности. Индивидуальную дозу следует тщательно корректировать в соответствии с полученными в результате наблюдения данными о гематологической токсичности.

Если в начале последующего цикла количество клеток крови чрезмерно низкое для применения рекомендуемой дозы и если существует вероятность подавления функции костного мозга в связи с лечением, то запланированный цикл лечения следует отложить до тех пор, пока количество гранулоцитов не достигнет значения более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, а количество тромбоцитов - более $100 \times 10^9/\text{л}$. Лечение может быть отложено максимально на 2 недели. Если количество гранулоцитов и тромбоцитов не восстановится в течение 2 недель после паузы, то дозу следует уменьшить в соответствии с рекомендациями, представленными в таблице 2.

Таблица 2. Схема уменьшения дозы терапии

Количество гранулоцитов и/или тромбоцитов [$10^9/\text{л}$]		Доза флударабина
0,5-1,0	50-100	30 мг/м ² /сутки
<0,5	<50	20 мг/м ² /сутки

Не следует снижать дозу препарата, если тромбоцитопения связана с заболеванием. Если состояние пациента не изменится после 2-х 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.

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. Продолжительность лечения зависит от эффективности и переносимости препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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

При клиренсе креатинина <30 мл/мин применение флударабина противопоказано (см. раздел 4.3).

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Лица пожилого возраста

Поскольку данные о применении флударабина у пациентов пожилого возраста (> 75 лет) ограничены, следует с осторожностью применять препарат Флударабел у этой категории пациентов (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Флударабел у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Прием внутрь. Таблетки Флударабел можно принимать как натощак, так и одновременно с приемом пищи.

Таблетки следует проглатывать целиком (не разжевывать и не разламывать), запивая водой.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к флударабину, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- декомпенсированная гемолитическая анемия;
- беременность;
- период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При терапии препаратом Флударабел 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 за функцией 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 наблюдалось примерно у 36 % пациентов при применении флударабина внутривенно в дозах, приблизительно в четыре раза превышающих рекомендуемые (96 мг/м² 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 поражения со стороны центральной нервной системы наблюдались редко (кома, судороги и тревожное возбуждение) 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 лечения), 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 синдрома 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;
- или 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/квадропарез, 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 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 является обратимой, применение флударабина требует тщательного гематологического контроля. Сообщалось о нескольких случаях развития у взрослых пациентов трехлинейной гипоплазии и аплазии костного мозга, проявляющихся панцитопенией, иногда со смертельным исходом. Продолжительность клинически значимой цитопении в отмеченных случаях составляла от 2 месяцев до 1 года. Данные эпизоды были выявлены как у предварительно леченых пациентов, так и у нелеченных пациентов.

Прогрессирование болезни

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 этого заболевания. В связи с этим пациентам, которые нуждаются в гемотрансфузиях и которые получают и 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 развитию новых злокачественных новообразований кожи.

Синдром лизиса опухоли

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

Аутоиммунные явления

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 его применения.

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

Нарушения функции почек

Имеются ограниченные клинические данные о применении флударабина пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина <70 мл/мин). Препарат Флударабел должен применяться с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина находится в пределах 30 - 70 мл/мин) дозу необходимо уменьшить на 50 % и проводить тщательное наблюдение за пациентами. Лечение препаратом Флударабел противопоказано, если клиренс креатинина <30 мл/мин.

Пожилые пациенты

В связи с ограниченными клиническими данными по применению флударабина у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет), флударабин 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 флударабином следует избегать вакцинации живыми вакцинами.

Повторный курс лечения после начальной терапии флударабином

Пациенты, у которых первичная терапия флударабином была эффективной, обладают хорошими шансами на повторный ответ при монотерапии флударабином.

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

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пентостатин

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

Дипиридамо́л

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

Цитарабин

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)

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

Беременность

Применение флударабина противопоказано во время беременности.

Женщины детородного возраста должны избегать зачатия и использовать надежные методы контрацепции во время лечения и не менее 6 месяцев после окончания терапии флударабином.

Лактация

Применение флударабина противопоказано во время грудного вскармливания. Не следует начинать грудное вскармливание во время терапии флударабином. При необходимости применения флударабина женщины, кормящие грудью, должны прекратить грудное вскармливание.

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

Некоторые нежелательные реакции препарата Флударабел, такие как повышенная утомляемость, слабость, нарушения зрения, спутанность сознания, 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 явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, связанные с применением препарата, приведены в таблице ниже в соответствии с системно-органной классификацией и с распределением по частоте возникновения. Частота побочных эффектов определена следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$ случаев),

часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$ случаев),

нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$ случаев),

редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$),

очень редко ($< 1/10\,000$),

частота неизвестна (невозможно оценить частоту из доступных данных).

В пределах каждой группы нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести согласно терминологии MedDRA версии 25.0.

Таблица 3. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов в ходе клинических исследований или выявленные у пациентов на фоне терапии флударабином

Инфекции и инвазии	
очень часто	Инфекции/оппортунистические инфекции (например, реактивация латентных вирусных инфекций, в т.ч. вызванных вирусом Herpes zoster и вирусом Эпштейна-Барр, прогрессивная 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 предшествующим, сопутствующим или последующим лечением алкилирующими лекарственными средствами, ингибиторами топоизомеразы или лучевой терапией)
нечасто	Синдром лизиса опухоли
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
очень часто	Нейтропения, тромбоцитопения и анемия
часто	Миелосупрессия
Нарушения со стороны иммунной системы	
нечасто	Аутоиммунные заболевания (в т.ч. аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, пемфигус, синдром Эванса, приобретенная гемофилия)
Нарушения метаболизма и питания	
часто	Анорексия
нечасто	Гиперурикемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз, гипергликемия, гематурия, уратная кристаллурия (могут развиваться в результате лизиса опухоли)
Нарушения со стороны нервной системы	
часто	Периферическая нейропатия
нечасто	Спутанность сознания
редко	Ажитация, судороги, кома
частота неизвестна	Лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)
Нарушения со стороны органа зрения	
часто	Нарушения зрения
редко	Неврит зрительного нерва, зрительная нейропатия, слепота
Нарушения со стороны сердца	
редко	Сердечная недостаточность, аритмия
Нарушения со стороны сосудов	

частота неизвестна	Кровотечения (включая церебральное кровоотечение, легочное кровоотечение)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
очень часто	Кашель
нечасто	Легочная токсичность (включая одышку, легочный фиброз, пневмонит)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
очень часто	Тошнота, рвота, диарея
часто	Стоматит, мукозит
нечасто	Желудочно-кишечные кровотечения, отклонение от нормы показателей активности ферментов поджелудочной железы
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
нечасто	Отклонение от нормы показателей активности ферментов печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
часто	Кожная сыпь
редко	Рак кожи, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
нечасто	Почечная недостаточность (может развиваться в результате лизиса опухоли)
редко	Геморрагический цистит
Общие нарушения и реакции в месте введения	
очень часто	Повышение температуры тела, повышенная утомляемость, слабость
часто	Озноб, недомогание, отеки, мукозиты.

Описание отдельных нежелательных реакций

В пострегистрационном периоде были выявлены следующие нежелательные реакции: лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ) (см. разделы 4.4).

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/квадропарез, мышечную спастичность и недержание.

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

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.

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

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

При применении в дозах, превышающих рекомендуемые, флударабин вызывает развитие лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или СОЗЛ. 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, парепарез/квадропарез, мышечную спастичность и недержание, необратимые изменения в центральной нервной системе, включающие слепоту, кому и смерть. Применение флударабина в дозах, превышающих рекомендуемые, также связано с развитием тяжелой тромбоцитопении и нейтропении вследствие подавления функции костного мозга. Лечение

В случае появления угрожающих симптомов препарат следует немедленно отменить и провести поддерживающую терапию. Специфический антидот неизвестен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги пурина.

Код АТХ: L01BB05.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Противоопухолевый препарат содержит флударабина фосфат, фторированный нуклеотидный аналог противовирусного агента видарабина, 9-β-D-арабинофуранозиладенина (ара-А), который относительно устойчив к дезаминированию аденозиндеаминазой.

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). 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

После приема внутрь максимальная концентрация ($C_{\max}$) (20-30 % от концентрации, определяемой к концу внутривенной инфузии) в крови наблюдается через 1-2 часа.

Пища незначительно (менее 10 %) увеличивает площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC), снижает $T_{\max}$ (время достижения максимальной концентрации) и $C_{\max}$, не изменяет период полувыведения.

Распределение и метаболизм

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. 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 значительно выше, чем его максимальная концентрация в плазме, что указывает на кумуляцию вещества в опухолевых клетках.

Связь с белками плазмы крови незначительная. Биодоступность составляет 50-65 %.

Элиминация

2-фтор-ара-А выводится преимущественно почками. Период полувыведения 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней составляет в среднем от 15 до 23 часов.

Отдельные группы пациентов

Почечная недостаточность

При хронической почечной недостаточности клиренс 2-фтор-ара-А снижается, что указывает на необходимость снижения дозы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

лактозы моногидрат

крахмал кукурузный

кросповидон

магния стеарат

кремния диоксид коллоидный безводный

целлюлоза микрокристаллическая

Оболочка:

Гипромеллоза

титана диоксид

краситель железа (III) оксид желтый

макрогол 400

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 5, 10, 15, 20 или 25 таблеток во флакон полимерный с амортизатором (в качестве амортизатора может использоваться вата медицинская или компенсатор полимерный) или без него и крышкой с осушителем или без него и контролем первого вскрытия. На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся. Каждый флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

При обращении с флударабином должны соблюдаться все инструкции, принятые для использования и уничтожения цитотоксических препаратов. Беременным женщинам работать с флударабином запрещено.

Любое неиспользованное количество препарата или его отходов, а также препарат с истекшим сроком годности следует уничтожать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Публичное акционерное общество «Фармсинтез» (ПАО «Фармсинтез»)

188663, Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский,

г.п. Кузьмолдовское, гп. Кузьмолдовский, ул. Заводская, зд. 3, к. 134

Тел.: +7 (812) 329-80-80

Адрес электронной почты: info@pharmsynthez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Публичное акционерное общество «Фармсинтез» (ПАО «Фармсинтез»)

188663, Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский,

г.п. Кузьмолдовское, гп. Кузьмолдовский, ул. Заводская, зд. 3, к. 134

Тел.: +7 (812) 329-80-80

Адрес электронной почты: info@pharmsynthez.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Флударабел доступна в едином

реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) ([https:// lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC)).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 23.01.2026 № 1050

(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)