

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «13»___10___2016 г.
№ N004418

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

ФЛУДАРА®

Торговое название

Флудара®

Международное непатентованное название

Флударабин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - флударабина фосфат 10 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия кроскармеллоза, магния стеарат,

состав оболочки: гидропропилметилцеллюлоза 2910, тальк, титана диоксид E171, железа (III) оксид желтый E172, железа (III) оксид красный E172.

Описание

Таблетки от оранжево-розового до розового цвета капсуловидной формы, с выдавленными в правильном шестиугольнике буквами “LN” на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты. Антиметаболиты.

Пуриновые аналоги. Флударабин.

Код АТХ L01BB05

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Фармакокинетика флударабина (2F-ара-А) в плазме крови и моче

Фармакокинетика Флударабы была изучена после внутривенного применения препарата путем быстрой инъекции ударной дозы и кратковременной инфузии, а также последующей длительной инфузии и затем пероральной дозы флударабина фосфата (Флудара, 2-фтор-ара-АМФ).

Не было найдено четкой корреляции между фармакокинетикой 2-фтор-ара-А и эффективности лечения у больных раком.

Однако частота нейтропении и изменения гематокрита показали дозозависимый характер цитотоксического действия флударабина фосфата в виде угнетения гематопоеза.

Распределение и метаболизм

Флударабина фосфат (2-фтор-ара-АМФ) является водорастворимым предшественником флударабина (2-фтор-ара-А), который в организме человека быстро и полностью дефосфорилируется до нуклеозида 2- фтор-ара-А. Связь с белками плазмы крови незначительная. Другой метаболит, 2-фтор-ара-гипоксантин, который является основным метаболитом в организме собаки, обнаруживается только в человеческом организме в минимальных количествах.

После однократного введения 25 мг/м^2 2-фтор-ара-АМФ больным хроническим лимфолейкозом в течение 30 минут, средняя максимальная концентрация 2-фтор-ара-А в плазме крови достигала уровня 3,5 - 3,7 мкМ к окончанию инфузии. Соответствующие уровни флударабина (2-фтор-ара-А) после пятой дозы показали умеренную кумуляцию со средними максимальными уровнями 4,4 - 4,8 мкМ в конце инфузии. В течение 5-дневного графика лечения уровень флударабина (2-фтор-ара-А) в плазме увеличивался приблизительно в два раза. Но кумуляция флударабина (2-фтор-ара-А) после нескольких циклов лечения может не отмечаться.

После окончания инфузии наблюдалось трёхфазное снижение максимальной концентрации с периодом полувыведения начальной фазы около 5 минут, промежуточной – 1 - 2 часа и терминальной – около 20 часов.

В ходе изучения фармакокинетики флударабина (2-фтор-ара-А) сравнение результатов показало, что средний общий плазменный клиренс (CL)

составляет 79 ± 40 мл/мин/м² ($2,2 \pm 1,2$ мл/мин/кг), а средний объем распределения (V_{ss}) – 83 ± 55 л/м² ($2,4 \pm 1,6$ л/кг).

Данные показали высокую межиндивидуальную вариабельность. После внутривенного и перорального приема флударабина фосфата концентрация 2-фтор-ара-А в плазме и площади под кривой «концентрация-время» увеличивалась в линейной зависимости от дозы, тогда как период полувыведения, плазменный клиренс и объемы распределения оставались постоянными вне зависимости от дозы.

После приема внутрь флударабина фосфата максимальные уровни 2-фтор-ара-А в плазме крови достигаются через 1 - 2 часа и составляют примерно 20 - 30% от уровня, определяемого к концу в/в инфузии. Средняя биодоступность 2-фтор-ара-А находилась в пределах 50-65% после однократного и повторного приема и была такой же после приема раствора внутрь или в форме таблетки немедленного высвобождения.

После одновременного приема 2-фтор-ара-А с пищей наблюдалось незначительное увеличение (<10%) биодоступности (AUC), незначительное уменьшение максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) 2-фтор-ара-А и увеличение времени достижения максимальной концентрации (T_{max}), а период полувыведения терминальной фазы не изменялся.

Выведение

2-фтор-ара-А выводится в основном через почки. От 40 до 60% от введенной внутривенной дозы выделяется с мочой.

Исследование баланса массы у лабораторных животных с применением ³H-2-фтор-ара-АМФ показало полное выведение с мочой веществ с радиоактивной меткой.

Характеристики больных

У лиц с нарушенной функцией почек наблюдалось уменьшение общего клиренса препарата, что указывает на необходимость снижения дозы. Исследования *in vitro* с белками плазмы крови выявили отсутствие выраженной тенденции к связыванию 2-фтор-ара-А с белками.

Фармакокинетика флударабина трифосфата на клеточном уровне

2-фтор-ара-А активно транспортируется в лейкоэмические клетки, после чего рефосфорилируется до монофосфата и затем частично до ди- и трифосфата. Трифосфат (2-фтор-ара-АТФ) является основным внутриклеточным метаболитом и единственным из известных метаболитов, обладающих цитотоксической активностью. Максимальный уровень 2-фтор-ара-АТФ в лейкоэмических лимфоцитах пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) наблюдался в среднем к 4 часам и характеризовался значительным колебанием от средней пиковой концентрации, (составляющей около 20 мкМ). Концентрация 2-фтор-ара-АТФ в лейкоэмических клетках была также

значительно выше, чем его максимальная концентрация в плазме крови, что указывает на кумуляцию вещества в клетках-мишенях. При инкубации лейкозных лимфоцитов *in vitro* была выявлена линейная зависимость между внеклеточной экспозицией 2-фтор-ара-А (которая зависит от концентрации 2-фтор-ара-А и продолжительности инкубации) и внутриклеточной концентрацией 2-фтор-ара-АТФ.

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

Фармакодинамика

Механизм действия

Флудара содержит флударабина фосфат, водорастворимый фторированный нуклеотидный аналог противовирусного агента, видарабина, 9-β-D-арабинофуранозиладенина (ара-А), который относительно устойчив к дезаминированию аденозиндезаминазой. В организме человека флударабина фосфат быстро дефосфорилируется до 2-фтор-ара-А, который, захватывается клетками и затем внутриклеточно фосфорилируется дезоксицитидинкиназой 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 синтеза белка.

Несмотря на то, что некоторые аспекты механизма действия 2-фтор-ара-АТФ еще не достаточно ясны, предполагается, что доминирующим фактором является действие на синтез ДНК, РНК и протеинов, способствующее задержке роста клеток. Кроме того, исследования *in vitro* показали, что воздействие 2-фтор-ара-А на лимфоциты пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) активирует механизм интенсивной фрагментации ДНК и апоптоза.

Показания к применению

- **лечение** В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза у пациентов с достаточным резервом костного мозга

Терапия Флударой, как препаратом первой линии терапии, должна быть инициирована только у пациентов с прогрессирующим заболеванием на стадии III/IV по системе RA1 (по системе Binet - на стадии C) либо на стадии I/II по системе RA1 (по системе Binet – на стадии A/B), когда у пациента наблюдаются симптомы болезни или признаки прогрессирующего заболевания

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Взрослые пациенты

Рекомендуемая доза составляет 40 мг флударабина фосфата/м² поверхности тела один раз в сутки внутрь в течение 5 дней каждые 28 дней. Такая доза соответствует 1.6-кратной рекомендованной внутривенной дозе флударабина фосфата (25 мг/м² поверхности тела в день).

Следующая таблица представляет собой руководство для определения количества принимаемых таблеток

Площадь поверхности тела (ППТ), м ²	Вычисленная общая суточная доза, основанная на ППТ (округленная до целого значения), [мг/день]	Количество таблеток в день (общая суточная доза)
0.75-0.88	30-35	3(30мг)
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 эффективности лечения и переносимости препарата. Препарат Флудара следует принимать до достижения наилучшего эффекта (полная или частичная ремиссия, обычно 6 циклов) и после этого применение лекарственного средства должно быть прекращено.

Корректировка дозы в первом цикле лечения (начало лечения с применением Флудары) не рекомендуется (за исключением пациентов с нарушением функции почек).

Пациенты, проходящие лечение с применением Флудары, должны находиться под постоянным контролем на предмет восприимчивости и токсичности. Индивидуальная доза должна быть тщательно откорректирована в соответствии с полученными в результате наблюдения данными о гематологической токсичности.

Если в начале последующего цикла количество клеток крови составит чрезмерно малое количество для того, чтобы принимать рекомендуемую дозу и если существует вероятность подавления функции костного мозга, связанного с лечением, запланированный цикл лечения следует отложить, пока количество гранулоцитов не достигнет показателя выше $1.0 \times 10^9/\text{л}$, а количество тромбоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$. Лечение может быть отложено максимально на двухнедельный период времени. Если количество гранулоцитов и тромбоцитов не восстановится в течение двух недель после

паузы, дозировка должна быть снижена в соответствии с корректировкой дозировки, предлагаемой в следующей таблице.

Гранулоциты [10^9 /л] и/или тромбоциты [10^9 /л]		Доза флударабина фосфата
0.5-1.0	50- 100	30 мг/м ² /сутки
<0.5	<50	20 мг/м ² /сутки

Не следует снижать дозировку, если тромбоцитопения связана с заболеванием.

Если состояние пациента не изменится после двух циклов лечения, не выявится или выявится небольшая гематологическая токсичность, то может быть рассмотрена осторожная корректировка дозы с увеличением дозы Флудары в последующих циклах лечения.

Пациенты с нарушением функции почек

Следует проводить коррекцию дозы для пациентов со сниженной функцией почек. При клиренсе креатинина от 30 до 70 мл/мин доза должна быть снижена на 50%. Для оценки токсичности у этих пациентов необходим постоянный гематологический контроль.

Лечение пероральной формой Флудары противопоказано при клиренсе креатинина <30 мл/мин (см. «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением функции печени

Нет данных относительно лечения Флударой пациентов с нарушением функции печени. В отношении такой группы пациентов применение Флудары следует осуществлять с осторожностью.

Пациенты пожилого возраста

Так как существующие данные относительно применения Флудары пожилыми людьми (>75 лет) недостаточны, применение в данной возрастной группе должно осуществляться с осторожностью.

У пациентов старше 65 лет следует измерять клиренс креатинина.

Применение препарата в педиатрии

Безопасность и эффективность пероральной формы препарата для детей младше 18 лет не установлена. Поэтому препарат Флудара не рекомендован для применения у детей.

Способ применения

Препарат должен быть назначен квалифицированным врачом, имеющим опыт в противоопухолевой терапии.

Таблетки можно принимать как натощак, так и одновременно с приёмом пищи. Таблетки необходимо глотать целиком (не разжевывать, не ломать), запивая водой.

Особые меры предосторожности при утилизации

Беременным сотрудникам не рекомендуются манипуляции с препаратом Флудара. При обращении с флударабином должны соблюдаться все инструкции, принятые для использования и уничтожения цитотоксических препаратов. Отходы могут быть утилизированы путем сжигания. Любой не использованный лекарственный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

Побочные действия

Очень часто ($\geq 1/10$)

- инфекции/оппортунистические инфекции (как, например, реактивация латентных вирусов, в т.ч., вирусов герпеса и Эпштейна-Барра, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия), пневмония
- нейтропения, тромбоцитопения и анемия
- кашель
- тошнота, рвота, диарея
- повышение температуры тела, повышенная утомляемость, слабость

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- миелодиспластический синдром (МДС)/острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) у пациентов, в основном получавших Флудару до, после или одновременно с алкилирующими цитотоксическими средствами, ингибиторами топоизомеразы или радиотерапией
- миелосупрессия
- анорексия
- периферическая нейропатия
- нарушения зрения
- стоматит
- кожная сыпь
- озноб, недомогание, отеки, мукозит, чувство дискомфорта

Не часто ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)

- аутоиммунные нарушения (в т.ч., аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, пемфигус, синдром Эванса, приобретенная гемофилия, пузырчатка)
- синдром распада опухоли (почечная недостаточность, метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперурикемия, гематурия, уратная кристаллурия и гиперфосфатемия)
- спутанность сознания
- легочная токсичность, включая легочный фиброз, пневмонит, одышка

- желудочно-кишечные кровотечения, аномальное нарушение показателей ферментов печени и поджелудочной железы

Редко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)

- лимфопролиферативные нарушения (связанные с вирусом Эпштейна-Барра)
- возбуждение, судороги, кома
- неврит зрительного нерва, зрительная нейропатия и слепота
- сердечная недостаточность, аритмия
- рак кожи, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)

Постмаркетинговый опыт с неизвестной частотой

- кровоизлияние в мозг
- лейкоэнцефалопатия, острая токсическая энцефалопатия
- обратимый лейкоэнцефалопатический синдром
- легочные кровотечения
- геморрагический цистит

Репортирование подозреваемых побочных реакций

Важно репортирование о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Работников здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему отчетности.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата
- нарушение функции почек с клиренсом креатинина < 30 мл/мин
- декомпенсированная гемолитическая анемия
- пациенты с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом фермента LAPP-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы
- период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Использование внутривенной формы Флудары в комбинации с пентостатином (дезоксикоформицином) для лечения рефрактерного ХЛЛ приводило к неприемлемо высокой частоте летальных исходов из-за легочной токсичности. Поэтому применение Флудары в комбинации с пентостатином не рекомендуется.

Терапевтическая эффективность Флудары может быть снижена дипиридамолом или другими ингибиторами захвата аденозина.

Во время использования Флудары в сочетании с цитарабином повышается внутриклеточная пиковая концентрация и внутриклеточное выделение Ага-СТР (активный метаболит цитарабина) в лейкозных клетках. Концентрация Ага-С в плазме и интенсивность выведения Ага-СТР не изменяются.

Прием пищи одновременно с пероральной формой препарата не оказывал значительного влияния на фармакокинетические параметры.

Особые указания

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

Миелосупрессия

Сообщалось о тяжелом угнетении костного мозга, в частности, анемии, тромбоцитопении и нейтропении у пациентов, принимающих лечение препаратом Флудара. При терапии Флударой солидных опухолей у взрослых наибольшее снижение числа гранулоцитов в среднем наблюдается на 13 день (3-25 день) от начала лечения, тромбоцитов – в среднем на 16 день (2-32 день). Большинство пациентов имели гематологические нарушения на исходном уровне в результате заболевания или как результат предварительной миелосупрессивной терапии.

Миелосупрессия может носить кумулятивный характер. Угнетение функции костного мозга, вызванное химиотерапией, часто является обратимым, при терапии препаратом необходим тщательный мониторинг гематологических показателей.

Флударабин фосфат является антибластомным средством, которое может оказывать выраженное токсическое влияние. При применении препарата пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет выявления признаков гематологических и негематологических токсических эффектов.

При терапии Флударой рекомендуется периодически оценивать показатели периферической крови для выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопении.

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

Как и с другими цитотоксическими препаратами, следует проявлять осторожность с флударабин фосфатом, если рассматривается дальнейший отбор проб кроветворных стволовых клеток.

Аутоиммунные нарушения

Вне зависимости от наличия каких-либо аутоиммунных процессов в анамнезе, а также результатов пробы Кумбса было описано возникновение угрожающих жизни, а иногда и смертельных аутоиммунных реакций (аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, пемфигус, синдром Эванса) во время или после лечения Флударой. У большинства больных с гемолитической анемией отмечался рецидив гемолиза после провокационной пробы с Флударой.

Больные, получающие лечение пероральной формой Флудары, должны тщательно наблюдаться на предмет появления признаков гемолиза.

В случае развития гемолиза рекомендуется прекращение терапии Флударой. Наиболее распространенными лечебными мероприятиями при аутоиммунной гемолитической анемии являются трансфузии облученной крови и терапия глюкокортикостероидами.

Нейротоксичность

Эффекты длительного применения Флудары на центральную нервную систему неизвестны. Однако в некоторых исследованиях было показано, что при относительно продолжительном применении рекомендованной внутривенной дозы (до 26 курсов терапии) Флудара удовлетворительно переносится пациентами.

Пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением для выявления признаков неврологических эффектов.

При применении в высоких дозах в исследованиях с целью определения оптимальных доз у пациентов с острым лейкозом, тяжелые неврологические последствия, в том числе слепота, кома и смерть, связаны с внутривенной формой Флудары. Симптомы появлялись от 21 до 60 дней от последней дозы. Это тяжелое токсическое поражение центральной нервной системы возникало у 36% пациентов, получавших внутривенные дозы примерно в четыре раза превышающие (96 мг/м^2 /день в течение 5 - 7 дней) рекомендуемые. У пациентов, получавших дозы в диапазоне рекомендованных для ХЛЛ, редко возникала тяжелая токсичность центральной нервной системы (кома, судороги и возбуждение) или нечасто спутанность сознания.

В постмаркетинговом периоде сообщалось, что нейротоксичность происходила раньше или позже, чем в клинических исследованиях.

Прием препарата Флудара может приводить к лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или обратимым лейкоэнцефалопатическим синдромам. Они могут возникать:

- *при рекомендованной дозе*

- когда препарат Флудара принимается после, или в комбинации с лекарственными препаратами, связанными с лейкоэнцефалопатией, острой токсической лейкоэнцефалопатией или обратимым лейкоэнцефалопатическим синдромом
- когда препарат Флудара назначается пациентам с другими факторами риска, такими как черепное или общее облучение, трансплантация кроветворных клеток, реакция ТПХ (трансплантат против хозяина), нарушение функции почек или печеночная энцефалопатия.

- *при дозах выше, чем рекомендуемая доза*

Лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия или симптомы обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома могут сопровождаться головной болью, тошнотой и рвотой, судорогами, нарушением зрения, такие как потеря зрения, нарушением функции органов чувств и очаговой неврологической симптоматикой. В качестве дополнительных побочных эффектов могут быть оптический неврит и папиллит, спутанность сознания, сонливость, возбуждение, парапарез/ тетрапарез, мышечный спазм и недержание мочи.

Лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия или симптомы обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома могут быть необратимыми, жизнеугрожающими или летальными. Каждый раз, когда подозреваются лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия или симптомы обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома, лечение с флударабином необходимо прекратить. Следует проводить мониторинг пациентов и проводить сканирование головного мозга, предпочтительно с использованием МРТ. Если диагноз подтверждается, терапия с флударабином должна быть окончательно прекращена.

Синдром распада опухоли

О синдроме лизиса опухоли сообщалось у пациентов с ХЛЛ с большими опухолевыми нагрузками. Так как препарат Флудара может вызывать ответную реакцию уже в первую неделю лечения, следует принимать меры предосторожности для пациентов с риском развития этого осложнения, поэтому может быть рекомендована госпитализация для этих пациентов в течение первого курса лечения.

Реакция «Трансплантат против хозяина» (ТПХ)

Реакция «трансплантат против хозяина» (реакция трансфузируемых иммунокомпетентных лимфоцитов против «хозяина»), возникающая в результате гемотрансфузий, наблюдалась после переливания необлученной крови больным, получавшим лечение Флударой. Сообщалось о высокой частоте смертельных исходов, как следствие этих процедур. В связи с этим,

для минимизации рисков возникновения реакции ТПХ, обусловленной трансфузией пациентам, которые нуждаются в гемотрансфузиях и которые получают или получали лечение Флударой, следует переливать только облученную кровь.

Сообщалось о редких случаях усиления роста имеющегося рака кожи во время или после лечения Флударой.

Рак кожи

Сообщалось об усилении роста или внезапном обострении имеющегося рака кожи, также, как и развитие рака кожи у некоторых пациентов во время или после терапии препаратом Флудара.

Ослабленное состояние больного

Флудара должна назначаться с осторожностью после тщательной оценки соотношения риск/польза больным в ослабленном состоянии. Особенно это касается пациентов с выраженным нарушением функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), иммунодефицитом или с оппортунистическими инфекциями в анамнезе.

Нарушение функции почек

Общий клиренс основного метаболита плазмы 2-фтор-ара-А показывает корреляцию с клиренсом креатинина, что указывает на важность пути почечной экскреции для элиминации соединения. Пациенты со сниженной почечной функцией показали повышенное воздействие на организм (AUC 2F-ara-A). в целом есть ограниченные клинические данные о пациентах с нарушениями функции почек (клиренс креатинина <70 мл/мин).

Препарат Флудара должен приниматься осторожно пациентами с почечной недостаточностью. У пациентов с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина от 30 до 70 мл / мин) доза должна быть уменьшена на 50%, и пациент должен находиться под тщательным мониторингом. Лечение препаратом Флудара противопоказано, если клиренс креатинина <30 мл / мин.

Пожилые люди

В связи с недостаточным количеством клинических данных по применению Флудары у больных пожилого возраста (старше 75 лет) препарат в этом возрасте должна назначаться с осторожностью.

У пациентов в возрасте 65 лет или старше клиренс креатинина должен быть оценен до начала лечения.

Беременность

Доклинические данные на крысах показали, что Флудара и/или метаболиты проникают через плаценту.

Результаты исследований эмбриотоксичности при внутривенном введении препарата крысам и кроликам свидетельствуют об эмбриолетальном и тератогенном потенциале при терапевтических дозах.

Имеются очень ограниченные данные по применению препарата Флудара у беременных женщин в первом триместре.

Препарат не должен использоваться во время беременности за исключением случаев крайней необходимости (то есть при возникновении ситуации, угрожающей жизни, при отсутствии альтернативного, более безопасного, доступного лечения без ущерба терапевтической пользе, в случае неизбежности лечения). Препарат характеризуется потенциальной токсичностью для плода. Препарат может назначаться только, в том случае если потенциальные выгоды оправдывают потенциальный риск для плода. Женщины должны избегать беременности во время терапии Флударой. Женщины детородного возраста должны быть ознакомлены с потенциальной опасностью для плода.

Лактация

Не известно выделяется ли этот препарат или его метаболиты из организма в материнское молоко.

Однако на основании доклинических данных есть основание считать, что флударабин фосфат и /или метаболиты проникают из материнской крови в молоко.

Из-за вероятности тяжелых побочных реакций Флудары у детей, вскармливаемых грудью, препарат противопоказан кормящим матерям.

Контрацепция

Женщины детородного возраста или фертильные мужчины должны принять эффективные меры контрацепции во время и, по крайней мере, в течение 6 месяцев после прекращения терапии

Вакцинация

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

Варианты повторного лечения после первоначального лечения препаратом Флудара

Поскольку большинство пациентов невосприимчивых к препарату Флудара показали невосприимчивость и к хлорамбуцилу, то для пациентов с отсутствием клинического ответа на Флудара следует избегать перевода на хлорамбуцил, после первоначального лечения препаратом Флудара.

Переход на внутривенную форму Флудары

Сообщения о случаях тошноты и рвоты при применении пероральной формы препарата поступали чаще, чем при применении внутривенной формы. Если

данный побочный эффект возникает постоянно при приеме таблеток, рекомендуется перейти на внутривенную форму Флудары.

Вспомогательные вещества

Каждая покрытая пленочной оболочкой таблетка Флудары 10 мг содержит 74,75 мг лактозы моногидрата. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозо-галактозы не следует принимать этот препарат.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность пероральной формы препарата для детей младше 18 лет не установлена. Поэтому препарат Флудара не рекомендован для применения у детей

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Препарат может снизить способность к вождению и управлению транспортным средством, так как наблюдались повышенная утомляемость, слабость, нарушение зрения, спутанность сознания, возбуждение и судороги.

Передозировка

Симптомы: лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия, или обратимый лейкоэнцефалопатический синдром были связаны с высокими дозами препарата введенного внутривенно. Симптомы могут включать головную боль, тошноту и рвоту, судороги, нарушение зрения, такие как потеря зрения, изменение органов чувств и очаговые неврологические нарушения.

Дополнительные побочные эффекты могут включать оптический неврит и папиллит, спутанность сознания, сонливость, возбуждение, парепарез/тетрапарез, мышечный спазм, недержание мочи. Необратимые изменения в центральной нервной системе характеризуются замедленной слепотой, кома и смерть, выраженная тромбоцитопения и нейтропения вследствие подавления функции костного мозга. Тяжелая тромбоцитопения и нейтропения, вследствие подавления костного мозга, связаны с приемом высоких доз.

Лечение: прекращение приема препарата и проведение поддерживающей терапии. Специфического антидота нет.

Форма выпуска и упаковка

По 5 таблеток в контурную ячейковую упаковку из полиамид/алюминий/полипропилен термоформированной фольги, покрытой с одной стороны фольгой из алюминия.

4 контурных ячейковых упаковок помещают в полиэтиленовый контейнер для таблеток с полипропиленовым завинчивающимся колпачком, недоступным для открывания детьми.

Полиэтиленовый контейнер вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30° С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Дельфарм Лилль С.А.С, Франция

Адрес местонахождения: Parc d'Activities Roubaix-Est, 22 rue de Toufflers CS 50070, 59452 Lys-lez-lannoy, Cedex, France

Упаковщик

Джензайм Лтд., Великобритания

Адрес местонахождения: 37 Holland road, Haverhill Suffolk, CB3 8PU, United Kingdom

Владелец регистрационного удостоверения

Джензайм Европа БВ, Нидерланды

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, ул. Фурманова 187 Б

телефон: 8-727-244-50-96

факс: 8-727-258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, ул. Фурманова 187 Б

телефон: 8-727-244-50-96

факс: 8-727-258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com