

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау және  
әлеуметтік даму министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық қызметті  
бақылау комитеті Төрағасының  
2016 жылғы “13” \_\_\_ 10\_\_\_  
№ N004418 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық**

**ФЛУДАРА®**

**Саудалық атауы**

Флудара®

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Флударабин

**Дәрілік түрі**

Үлбірлі қабықпен қапталған 10 мг таблеткалар

**Құрамы**

Бір таблетканың құрамында

*белсенді зат* - 10 мг флударабин фосфаты,

*қосымша заттар*: микрокристалды целлюлоза, лактоза моногидраты, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, натрий кроскармеллозасы, магний стеараты,

*қабықтың құрамы*: гидропропилметилцеллюлоза 2910, тальк, титанның қостотығы E171, темірдің (III) сары тотығы E172, темірдің (III) қызыл тотығы E172.

**Сипаттамасы**

Капсула пішінді, бір жағына дұрыс алты бұрыш ішіне «LN» әріптері ойып түсірілген қызыл сары-қызғылттан қызғылт түске дейінгі таблеткалар.

**Фармакотерапиялық тобы**

Ісікке қарсы препараттар. Антиметаболиттер.

Пуринді аналогтар. Флударабин.

АТХ коды L01BB05

## **Фармакологиялық қасиеттері**

### ***Фармакокинетикасы***

*Қан плазмасы мен несептегі флударабин (2F-ara-A) фармакокинетикасы*

Флудара фармакокинетикасы препаратты вена ішіне екпінді дозаның жедел инъекциясы және қысқа мерзімді инфузия, сондай-ақ кейіннен ұзақ инфузия жасау жолымен, сосын флударабиннің ішуге арналған дозасын қолданудан кейін зерттелді. (Флудара, 2-фтор-ара-АМФ).

Обыры бар науқастарда 2-фтор-ара-А фармакокинетикасы мен емдеу тиімділігінің арасында айқын өзара байланыс байқалған жоқ.

Алайда нейтропения жиілігі мен гематокриттің өзгеруі флударабин фосфатының гематопозді бәсеңдетуі түрінде цитоуытты әсер етуінің дозаға байланысты сипатта болатынын көрсетті.

*Таралуы және метаболизмі*

Флударабин фосфаты (2-фтор-ара-АМФ) флударабиннің суда еритін ізашары (2-фтор-ара-А) болып табылады, ол адам организмінде 2-фтор-ара-А нуклеозидіне дейін тез және толық дефосфорланады. Қан плазмасы ақуыздарымен байланысуы мардымсыз. Басқа метаболит, иттің организміндегі негізгі метаболит болып табылатын 2-фтор-ара-гипоксантин адамның организмнен ең төмен мөлшерде ғана табылады.

Созылмалы лимфолейкозбен науқастарға 25 мг/м<sup>2</sup> 2-фтор-ара-АМФ 30 минут бойы бір рет енгізілгеннен кейін қан плазмасындағы 2-фтор-ара-А орташа ең жоғары концентрациясына инфузия аяқтала келе 3,5-3,7 мкМ деңгейіне жетті. Флударабиннің тиісті деңгейлері (2-фтор-ара-А) бесінші дозадан кейін инфузия соңында 4,4-4,8 мкМ орташа ең жоғары деңгейлерінде бірқалыпты жинақталатынын көрсетеді. Емдеудің 5-күндік кестесі ішінде плазмадағы флударабин (2-фтор-ара-А) деңгейі шамамен екі есе ұлғайды. Бірақ бірнеше емдеу циклінен кейін (2-фтор-ара-А) флударабиннің жинақталуы байқалмауы мүмкін.

Инфузия аяқталған соң концентрацияның 5 минутқа жуық бастапқы, 1-2 сағат аралық және 20 сағатқа жуық терминалдық фазалардағы жартылай шығарылу кезеңімен үш фазалық төмендеуі байқалды.

Флударабин (2-фтор-ара-А) фармакокинетикасын зерттеу барысында нәтижелерін салыстыру орташа плазмалық клиренстің (CL)  $79 \pm 40$  мл/мин/м<sup>2</sup> ( $2,2 \pm 1,2$  мл/мин/кг), ал орташа таралу көлемінің (Vss) –  $83 \pm 55$  л/м<sup>2</sup> ( $2,4 \pm 1,6$  л/кг) құрайтынын көрсетті.

Деректер жекелей аралық жоғары ауытқушылықты көрсетті. Флударабин фосфатын венаішілік және пероральді түрде қабылдаудан кейін плазмадағы 2-фтор-ара-А концентрациясы және «концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданы дозаға байланысты жоғарылайды, сонда жартылай

шығарылу кезеңі ретінде плазмалық клиренсі және таралу көлемі дозаға тәуелділіктен тыс тұрақты күйінде қалады.

Флударабин фосфатын ішке қабылдағаннан кейін қан плазмасындағы 2-фтор-ара-А ең жоғары деңгейлеріне 1-2 сағаттан соң жетеді және к/і инфузия соңына қарай анықталатын деңгейінен шамамен 20-30% құрайды. Бір рет және қайталап қабылдағаннан кейін 50-65% шегіндегі 2-фтор-ара-А орташа биожетімділігі ерітіндіні ішке қабылдағаннан кейін де немесе дереу босап шығатын таблетка түрінде де сондай болды.

2-фтор-ара-А тамақпен бір мезгілде қабылданғаннан кейін қан плазмасындағы 2-фтор-ара-А биожетімділігінің (AUC) болымсыз ұлғаюы (<10%), ең жоғары концентрациясының мардымсыз азаюы ( $C_{max}$ ) және ең жоғары концентрациясына ( $T_{max}$ ) жету уақытының ұзаруы байқалды, ал терминальді фазасының жартылай шығарылу кезеңі өзгерген жоқ.

#### *Шығарылуы*

2-фтор-ара-А көбінесе бүйрек арқылы шығарылады. Енгізілген венаішілік дозасы 40-тан 60%-ға дейін несеппен шығарылады.

$^3H$ -2-фтор-ара-АМФ қолдана отырып, зертханалық жануарларда салмақ теңгерімін зерттеу радиоактивті таңбасы бар заттардың несеппен толық шығарылатынын көрсетті.

#### *Науқастарға сипаттамалар*

Бүйрек функциясы бұзылған адамдарда препараттың жалпы клиренсінің азаюы байқалды, бұл дозаны төмендетудің қажеттілігін көрсетеді. Қан плазмасының ақуыздарымен *in vitro* зерттеулер 2-фтор-ара-А-ның ақуыздармен байланысуына айқын беталыстың жоқтығын байқады.

#### *Флударабин трифосфатының жасушалық деңгейдегі фармакокинетикасы*

2-фтор-ара-А лейкомиялы жасушаларда белсенді тасымалданады, одан кейін монофосфатқа дейін және ішінара ди- және трифосфатқа дейін қайта фосфорланады. Трифосфат (2-фтор-ара-АТФ) - негізгі жасушаішілік метаболит және цитоуытты белсенділікке ие белгілі метаболиттердің бірден-бірі. Созылмалы лимфолейкозы (СЛЛ) бар пациенттердің лейкомиялы лимфоциттеріндегі 2-фтор-ара-АТФ ең жоғары деңгейі орта есеппен 4 сағатта байқалды және жоғары шектегі орташа концентрациясының (20 мкМ жуықты құрайтын) елеулі ауытқуымен сипатталды. Лейкомиялы жасушалардағы 2-фтор-ара-АТФ концентрациясы да оның қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясынан едәуір жоғары болды, бұл заттардың нысана жасушаларда жиналатынын көрсетеді. Лейкоздық лимфоциттердің *in vitro* инкубациясында 2-фтор-ара-А жасушадан тыс экспозициясы (ол 2-фтор-ара-А концентрациясына және инкубацияның ұзақтығына байланысты) және 2-фтор-ара-АТФ жасушаішілік концентрациясы арасында дозаға байланысты тәуелділік анықталды.

Нысана-жасушалардан 2-фтор-ара-АТФ жартылай шығарылу кезеңі, орта есеппен, 15-тен 23 сағатқа дейін созылады.

## **Фармакодинамикасы**

### *Әсер ету механизмі*

Флудара құрамында вирусқа қарсы агенттің, видарабиннің, аденозиндезаминазамен дезаминделуге қатысты төзімді 9-β-D-арабинофуранозиладениннің (ара-А) суда еритін фторланған нуклеотидті аналогы - флударабин фосфаты бар. Адам организмінде флударабин фосфаты жасушалармен қармалатын 2-фтор-ара-А дейін жылдам дефосфорланады, содан соң жасуша ішінде белсенді трифосфатқа (2-фтор-ара-АТФ) дейін фосфорланады. Бұл метаболит РНҚ-редуктаза, ДНҚ-полимераза (альфа, дельта және ипсилон), ДНҚ-праймаза мен ДНҚ-лигазаны тежейді, бұл ДНҚ синтезінің бұзылуына әкеледі. Бұдан басқа, РНҚ-полимераза II ішінара тежеліп, кейіннен ақуыз синтезі төмендейді.

2-фтор-ара-АТФ әсер ету механизмінің кейбір аспектілері әлі де жеткілікті түсінікті еместігіне қарамастан, оның басым факторы жасушалардың өсу кідірісіне ықпал ететін ДНҚ, РНҚ және протеиндер синтезіне әсер етуінен деп болжам жасалады. Бұдан басқа, *in vitro* зерттеулер созылмалы лимфолейкозы (СЛЛ) бар пациенттерде 2-фтор-ара-А-ның лимфоциттерге әсері ДНҚ мен апоптоздың қарқынды фрагментациясының механизмін белсенді ететінін көрсетті.

## **Қолданылуы**

- сүйек кемігінің қоры жеткілікті пациенттердегі В-жасушалық созылмалы лимфоцитарлық лейкозды емдеуде

Бірінші желідегі ем препараты ретінде Флударамен емдеу емделушіде сырқат симптомдары немесе үдемелі ауру белгілері байқалған кезде ауруы RAІ жүйесі бойынша III/IV сатыда (Binet жүйесі бойынша - С сатысында) немесе RAІ жүйесі бойынша I/II сатыда (Binet жүйесі бойынша - A/B сатысында) үдейтін пациенттерде ғана бастамалануы тиіс

## **Қолдану тәсілі және дозалары**

Ішке қабылдауға арналған.

### *Ересек пациенттер*

Ұсынылатын дозасы әр 28 күн сайын 5 күн бойы күніне бір рет ішке қабылданатын дене беткейінің әр м<sup>2</sup> шаққанда 40 мг флударабин фосфатын құрайды. Осындай доза флударабин фосфатының 1.6 реттік венашілік дозасына (күніне 25 мг/м<sup>2</sup> дене беткейіне) сәйкес келеді.

Келесі кесте қабылданатын таблеткалар санын белгілеу үшін нұсқау ретінде беріледі.

Дене беткейі ауданы (ДБА), м <sup>2</sup>	ДБА-на негізделе (толық мәнге дейін дөңгелектеліп) есептелген	Күніне таблеткалар саны (жалпы тәуліктік доза)
--	---	---

	жалпы тәуліктік доза, [мг/күн]	
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)

Ем ұзақтығы емдеу сәттілігіне және препараттың жағымдылығына байланысты. Флудара ең үздік тиімділікке (толық немесе ішінара ремиссия, әдетте 6 цикл) жеткенше қабылдану керек, сонан соң дәрілік затты қолдану тоқтатылуы тиіс.

Дозаны емдеудің алғашқы циклінде (емдеуді Флудара қолданудан бастау) түзету ұсынылмайды (бүйрек функциясы жеткіліксіз пациенттерді қоспағанда).

Флудара қолданумен емделіп жүрген пациенттер сезімталдық пен уыттану тұрғысынан ұқыпты қадағалауда болуы тиіс. Әркімнің жеке дозасы бақылау нәтижесінде алынған гематологиялық уыттылық жөніндегі деректерге сай мұқият реттелуі тиіс.

Егер кейінгі циклдің басында қан жасушаларының мөлшері ұсынылған дозаны қабылдау үшін шамадан тыс аз мөлшерді құраса және егер емдеуге байланысты сүйек кемігі функциясының бәсеңдеу ықтималдығы бар болса, емдеудің жоспарлы циклін, гранулоциттер саны  $1.0 \times 10^9/\text{л}$ -ден жоғары, ал тромбоциттер саны  $100 \times 10^9/\text{л}$ -ден жоғары көрсеткішке жеткенше кейінге қалдыру керек. Емдеуді ең көп дегенде екі апталық уақыт кезеңіне кейінге қалдыруға болады. Егер гранулоциттер мен тромбоциттер саны үзілістен кейін екі апта ішінде қалпына келмесе, дозалануы келесі кестеде түзетіліп берілген дозаларға сәйкес азайтылуы тиіс.

Гранулоциттер [ $10^9/\text{л}$ ] және/немесе тромбоциттер [ $10^9/\text{л}$ ]		Флударабин фосфатының дозасы
0.5-1.0	50-100	Тәулігіне $30 \text{ мг}/\text{м}^2$
<0.5	<50	Тәулігіне $20 \text{ мг}/\text{м}^2$

Егер тромбоцитопения аурумен байланысты болса, дозаны азайту керек емес. Егер емделушінің жағдайы екі емдеу циклінен кейін өзгермесе, өте аз гематологиялық уыттану анықталмаса немесе анықталса, онда кейінгі емдеу циклдерінде Флудара дозасын арттырумен дозаны абайлап түзетуді қарастыруға болады.

*Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер*

Бүйрек функциясы төмендеген пациенттер үшін дозаға түзету жүргізген жөн. Минутына 30-дан 70 мл дейінгі креатинин клиренсінде доза 50%-ға азайтылуы тиіс. Бұл пациенттердегі уыттануды бағалау үшін тұрақты гематологиялық бақылау қажет.

Флудараның пероральді түрін креатинин клиренсі <30 мл/мин болғанда қолдануға болмайды («Қолдануға болмайтын жағдайларды» қараңыз).

#### *Бауыр функциясы бұзылған пациенттер*

Флударамен бауыр функциясы бұзылуымен пациенттерді емдеуге қатысты деректер жоқ. Пациенттердің осындай тобына қатысты Флудараны қолдануды абайлап жүзеге асырған жөн.

#### *Егде жастағы пациенттер*

Егде жастағы адамдарға (>75 жас) Флудараны қолдануға қатысты қолда бар деректер жеткіліксіз болғандықтан, осы жас тобында қолдану сақтықпен жүзеге асырылуы тиіс.

65 жастан асқан пациенттерде креатинин клиренсін өлшеу керек.

#### *Препаратты педиатрияда қолдану*

Препараттың пероральді түрінің қауіпсіздігі мен тиімділігі 18 жасқа толмаған балаларда анықталған жоқ. Сондықтан Флудара препаратын балаларға қолдану ұсынылмаған.

#### *Қолдану тәсілі*

Препаратты ісікке қарсы емдеу тәжірибесі бар маман дәрігер тағайындауы тиіс.

Таблеткаларды ашқарынға да, тамақтанумен бір мезгілде де қабылдауға болады. Таблетканы (шайнамайды, сындырмайды) сумен ішіп, бүтіндей жұту қажет.

#### *Утилизация кезіндегі ерекше сақтық шаралары*

Жүкті қызметкерлерге Флудара препаратымен манипуляция жасау ұсынылмайды. Флударабинмен жұмыс жасағанда цитоуытты препараттарды пайдалану және жою үшін қабылданған барлық нұсқаулар орындалуы тиіс. Қалдықтарды өртеп жіберу арқылы жоюға болады. Кез келген пайдаланылмаған дәрілік препарат немесе қалдықтар жергілікті талаптарға сай жойылуы мүмкін.

### **Жағымсыз әсерлері**

#### *Өте жиі ( $\geq 1/10$ )*

- инфекциялар/оппортунистік инфекциялардың (мысал ретінде, жасырын вирустардың, соның ішінде герпес және Эпштейн-Барр вирустарының реактивациясы, үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия), пневмония
- нейтропения, тромбоцитопения және анемия
- жөтел
- жүректің айнуы, құсу, диарея

– дене температурасының жоғарылауы, қатты қажу, әлсіздік

*Жиі ( $\geq 1/100 < 1/10$  дейін)*

– алкилдеуші цитоытты заттармен, топоизомераза тежегіштерімен немесе радиотерапиямен бір мезгілде немесе оған дейін, кейін негізінен Флудара қабылдап жүрген пациенттерде миелодиспластикалық синдром (МДС)/жедел миелоидты лейкоз (ЖМЛ)

– миелосупрессия

– анорексия

– шеткері нейропатия

– көрудің бұзылуы

– стоматит

– тері бөртпесі

– қалтырау, дімкәстік, ісінулер, мукозит, жайсыздық сезімі

*Жиі емес ( $\geq 1/1,000 < 1/100$  дейін)*

– аутоиммундық бұзылулар (соның ішінде аутоиммундық гемолиздік анемия, тромбоцитопениялық пурпура, пемфигус, Эванс синдромы, жүре пайда болған гемофилия, күлбіреуік)

– ісіктің ыдырау синдромы (бүйрек функциясының жеткіліксіздігі, метаболизмдік ацидоз, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперурикемия, гематурия, уратты кристаллурия және гиперфосфатемия)

– сананың шатасуы

– өкпенің уыттануы, өкпелік фиброзды қоса, пневмонит, еңтігу

– асқазан-ішектік қан кетулер, бауыр және ұйқы безі ферменттері көрсеткіштерінің аномальді бұзылуы

*Сирек ( $\geq 1/10,000 < 1/1,000$  дейін)*

– лимфопрлиферативтік бұзылулар (Эпштейн-Барр вирусымен байланысты)

– козу, құрысулар, кома

– көру жүйкесінің невриті, көру нейропатиясы және соқырлық

– жүрек функциясының жеткіліксіздігі, аритмия

– тері обыры, Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермальді некролиз (Лайелл синдромы)

*Жиілігі белгісіз постмаркетингтік тәжірибе*

– миға қан құйылу

– лейкоэнцефалопатия, жедел уытты энцефалопатия

– қайтымды лейкоэнцефалопатиялық синдром

– өкпеден қан кетулер

– геморрагиялық цистит

*Күдікті жағымсыз реакцияларды хабарлап айту*

Дәрілік заттардың тіркелгеннен кейінгі күдікті жағымсыз реакцияларын хабарлап отыру маңызды. Бұл дәрілік заттың пайда/қаупі арақатынасына мониторингті жалғастыруға мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау қызметкерлерінен кез келген күмәнді жағымсыз реакцияларды ұлттық есеп беру жүйесіне мәлімдеп отыруын сұрайды.

### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- препараттың белсенді затына немесе басқа компоненттеріне жоғары сезімталдық
- креатинин клиренсі <30 мл/мин болатын бүйрек функциясының бұзылуы
- декомпенсацияланған гемолиттік анемия
- тұқым қуалайтын лактоза жақпаушылығы, LAPP-лактаза тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар пациенттер
- лактация кезеңі
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер

### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Рефрактерлі СЛЛ-ді емдеу үшін Флудараны пентостатинмен (дезоксикоформицинмен) біріктіріп пайдалану, өкпенің уыттануы жоғары болатындықтан, өліммен аяқталуға жиі әкеп соқтырды. Сондықтан Флудараны пентостатинмен біріктіріп қолдану ұсынылмайды.

Флудараның емдік тиімділігі дипиридамомлмен немесе аденозин қармайтын басқа тежегіштермен азайып кетуі мүмкін.

Флудараның емдік тиімділігі дипиридамомлмен немесе аденозинді қармаудың басқа тежегіштерімен төмендеуі мүмкін.

Флудараны цитарабинмен үйлестіріп пайдалану кезінде, жасушаішілік ең жоғары шектегі концентрация және лейкоздық жасушаларда Ага-СТР-дің (цитарабиннің белсенді метаболиті) жасушаішілік бөлінуі артады. Плазмадағы Ага-С концентрациясы және Ага-СТР шығарылу қарқындылығы өзгермейді.

Тамақтанумен бір мезгілде қабылданған препараттың пероральді түрі фармакокинетикалық параметрлерге елеулі ықпалын тигізген жоқ.

### **Айрықша нұсқаулар**

Флударамен емдеуді цитоуытты дәрілер пайдалану тәжірибесі бар дәрігердің қадағалауымен жүргізген жөн.

#### *Миелосупрессия*

Флудара препаратымен емделген пациенттерде сүйек кемігінің ауыр бәсеңдеуі, атап айтқанда анемия, тромбоцитопения және нейтропения мәлімделді. Ересектерде қомақты ісіктерді Флударамен емдеген кезде гранулоциттер санының өте көп төмендеуі ем басталғаннан кейін орта



есеппен 13-ші күні (3-25 күн), тромбоциттерде орта есеппен 16 күні (2-32 күн) байқалады. Көптеген пациенттерде ауру нәтижесінде немесе алдын ала жүргізілетін миелосупрессивтік емдеудің нәтижесі ретінде гематологиялық бұзылулар бастапқы деңгейде болды.

Миелосупрессия жинақталатын сипатта болуы мүмкін. Химиялық емнен болатын сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі көбіне қайтымды болады, препаратпен емдеу кезінде гематологиялық көрсеткіштерге мұқият мониторинг жасау қажет.

Флударабин фосфаты айқын уытты ықпалын тигізе алатын антибластомды дәрі болып табылады. Препаратты қолданғанда пациенттер гематологиялық және гематологиялық емес уытты әсерлер белгілерін анықтау үшін тиянақты медициналық бақылауда болуы тиіс.

Флударамен емдеу кезінде анемия, нейтропения, тромбоцитопенияны анықтау үшін мезгіл сайын шеткергі қан көрсеткіштеріне баға беру ұсынылады.

Ересектерде кейде өліммен аяқталған панцитопениямен көрініс беретін сүйек кемігі үш желілі гипоплазиясы немесе аплазиясының бірнеше жағдайлары жөнінде мәлімделген. Клиникалық тұрғыдан маңызды панцитопенияның ұзақтығы 2 айдан 1 жылға дейін созылады. Осы көріністер алдын ала емделген де, емделмеген де пациенттерде анықталды.

Басқа да цитоуыттық препараттар сияқты, егер қан түзетін діндік жасушалар сынамасын әрі қарай іріктеу қарастырылса, флударабин фосфатымен де сақтық танытқан жөн.

#### *Аутоиммундық бұзылулар*

Сыртартқысында қандай да болсын аутоиммундық үдерістердің болуына немесе болмауына, сондай-ақ Кумбс сынамасы нәтижелеріне қарамай-ақ, Флударамен емделу кезінде немесе емделгеннен кейін өмірге қатер төндіретін, ал кейде өлімге де ұшырататын аутоиммундық реакциялардың (аутоиммундық гемолиздік анемия, аутоиммундық тромбоцитопения, тромбоцитопениялық пурпура, пемфигус, Эванс синдромы) пайда болғаны сипатталған. Гемолиздік анемиясы бар науқастардың көпшілігінде Флударамен провокациялық сынамадан кейін гемолиздің қайталануы байқалды.

Флударамен ем қабылдап жүрген науқастар гемолиздік анемия белгілерінің пайда болуы тұрғысынан мұқият бақылануы тиіс.

Гемолиз дамыған жағдайда Флудара емін тоқтату ұсынылады. Аутоиммундық гемолиздік анемия кезінде барынша кең таралған емдеу шаралары сәулеленген қанды трансфузиялау және глюкокортикостероидтармен емдеу болып табылады.

#### *Нейроуыттылық*

Флудараны ұзақ қолданудың жүйке жүйесіне әсері белгісіз. Алайда кейбір зерттеулер пациенттерге Флудараның ұсынылған венаішілік дозаларын ұзақ

қолдануға (26 емдеу курсына дейін) қатысты жағымдылығының қанағаттанарлықтай болатындығын көрсетті.

Пациенттер неврологиялық әсерлердің белгілерін анықтау үшін мұқият медициналық бақылауда болуы тиіс.

Зерттеулерде жедел лейкозы бар пациенттерде онтайлы дозаларды анықтау мақсатында жоғары дозаларды қолданғанда ауыр неврологиялық салдарлар, соның ішінде соқырлық, кома және өлім Флудараның венаішілік түрімен байланысты болды. Симптомдар соңғы дозадан бастап 21-ден 60 күнге дейін пайда болды. Бұл орталық жүйке жүйесінің ауыр уытты зақымдануы венаішілік дозаны ұсынылған дозаға қарағанда шамамен төрт есе артық (5 - 7 күні бойы күніне 96 мг/м<sup>2</sup>) қабылдаған пациенттердің 36%-да пайда болды. Дозаларды СЛЛ үшін ұсынылған дозалар ауқымында қабылдаған пациенттерде орталық жүйке жүйесінің ауыр уыттылығы (кома, құрысулар және ажитация) сирек немесе жиі емес (сананың шатасуы) пайда болды.

Постмаркетингтік кезеңде нейроуыттылық клиникалық зерттеулерге қарағанда ерте немесе кеш болғаны мәлімделді.

Флудара препаратын қабылдау лейкоэнцефалопатиямен, жедел уытты лейкоэнцефалопатиямен немесе қайтымды лейкоэнцефалопатиялық синдроммен байланысты болуы мүмкін. Олар мыналада пайда болуы мүмкін:

• *ұсынылған дозада*

- Флудара препараты лейкоэнцефалопатиямен, жедел уытты лейкоэнцефалопатиямен немесе қайтымды лейкоэнцефалопатиялық синдроммен байланысты дәрілік препараттардан кейін, немесе олармен біріктіріп қабылданған кезде
- Флудара препараты бас сүйектік немесе жалпы сәулелік ем, қан түзетін жасушалардың трансплантациясы, ИҚТ (иесіне қарсы трансплантат) реакциясы, бүйрек функциясының бұзылуы, немесе бауыр энцефалопатиясы сияқты басқа да қауіпті факторлары бар пациенттерге тағайындалған кезде.

• *ұсынылған дозадан жоғары дозаларда*

Лейкоэнцефалопатия, жедел уытты лейкоэнцефалопатия немесе қайтымды лейкоэнцефалопатиялық синдром симптомдары бас ауыруды, жүректің айнуын және құсуды, құрысуларды, көрмей қалу сияқты көрудің бұзылуларын, сезім мүшелері функцияларының бұзылуларын және ошақты неврологиялық симптоматиканы қамтуы мүмкін. Қосымша әсерлерге оптикалық неврит және папиллит, сананың шатасуы, ұйқышылдық, ажитация, парапарез/ тетрапарез, бұлшықет түйілуі және несепті ұстай алмау қамтылуы мүмкін.

Лейкоэнцефалопатия, жедел уытты лейкоэнцефалопатия немесе қайтымды лейкоэнцефалопатиялық синдром симптомдары қайтымсыз, өмірге қатер төндіретін немесе өліммен аяқталатын болуы мүмкін. Әрбір ретте лейкоэнцефалопатияға, жедел уытты лейкоэнцефалопатияға немесе

кайтымды лейкоэнцефалопатиялық синдром симптомдарына күдіктенген кезде флударабинмен емдеуді тоқтату қажет. Пациенттерге мониторинг және дұрысы МРТ қолданумен миды сканирлеу жүргізген жөн. Егер диагноз айғақталса, флударабинмен емдеу үзілді-кесілді тоқтатылуы тиіс.

#### *Ісіктің ыдырау синдромы*

Ісіктің лизисі синдромы ісік жүктемесі үлкен СЛЛ бар пациенттерде мәлімделді. Флудара препараты емнің алғашқы аптасында жауап реакция беруі мүмкін болғандықтан, осы асқынулардың даму қаупі бар пациенттер үшін сақтық шараларын қабылдаған жөн, сондықтан алғашқы емдеу курсы ішінде осы пациенттерді ауруханаға жатқызу ұсынылуы мүмкін.

#### *«Иесіне қарсы трансплантат» (ҚҚТ) реакциясы*

Гемотрансфузия нәтижесінде туындаған «иесіне қарсы трансплантат» реакциясы (трансфузияланған иммунокомпетентті лимфоциттердің иесіне қарсы реакциясы) Флударамен ем қабылдаған науқастарға сәулеленбеген қан құюдан кейін байқалды. Осы емшаралардың салдары ретінде өліммен аяқталу жиілігінің жоғары екені мәлімделді. Осыған байланысты, гемотрансфузияларды қажет ететін және Флударамен ем қабылдап жүрген немесе ем қабылдаған пациенттерге, трансфузияның себебінен ИҚТ реакцияның пайда болу қаупін барынша азайту үшін, тек сәулеленген ғана қан құю керек.

Флударамен емдеу кезінде немесе емдеуден кейін орын алған тері обырының өсуі күшейген сирек жағдайлар мәлімделді.

#### *Тері обыры*

Тері обырының дамуы сияқты бұрыннан бар тері обырының күшейіп өсуі немесе кенеттен өршуі кейбір пациенттерде Флудара препаратымен емделу кезінде немесе емнен кейін мәлімделді.

#### *Науқастың жай-күйінің әлсізденуі*

Флудара жай-күйі әлсізденген науқастарға қаупі/пайдасына мұқият баға берілгеннен кейін сақтықпен тағайындалуы тиіс. Бұл сүйек кемігі функциясының айқын бұзылуы (тромбоцитопения, анемия және/немесе гранулоцитопения), иммунитет тапшылығы немесе сыртартқысында оппортунистік жұқпалары бар пациенттерге қатысты.

#### *Бүйрек функциясының бұзылуы*

Плазманың негізгі метаболит 2-фтор-ара-А-ның жалпы клиренсі креатинин клиренсімен өзара байланысты екендігін көрсетеді, ол қосылыстардың элиминациясы үшін бүйректік экскреция жолының маңыздылығын білдіреді. Бүйрек функциясы төмендеген пациенттерде организмге жалпы әсерінің жоғарылағанын көрсетті (AUC 2F-ara-A). Жалпы бүйрек функциясы бұзылған (креатинин клиренсі <70 мл/мин) пациенттер жөнінде шектеулі клиникалық деректер бар.

Флудара препаратын бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер абайлап қабылдауы тиіс. Бүйрек функциясының орташа бұзылулары бар

(креатинин клиренсі минутына 30-дан 70 мл-ге дейін) пациенттерде, доза 50%-ға азайтылуы тиіс, және емделуші мұқият мониторингте болуы керек. Егер креатинин клиренсі <30 мл / мин болса, Флудара препаратымен емдеуге болмайды.

#### *Егде жастағы адамдар*

Флудараның егде жастағы (75 жастан асқан) науқастарда қолданылуына қатысты клиникалық деректер санының жеткіліксіз екеніне орай, Флудара бұл жаста сақтықпен тағайындалуы тиіс.

65 жастағы немесе одан үлкен пациенттерде креатинин клиренсі емдеу басталғанша бағалануы тиіс.

#### *Жүктілік*

Егеуқұйрықтарға клиникаға дейін жүргізілген зерттеулер Флудараның және/немесе оның метаболиттерінің плацента арқылы өтетіндігін көрсетті.

Препаратты егеуқұйрықтар мен көжектерге венаішілік енгізген кездегі эмбриоуыттылық зерттеу нәтижелері емдік дозаларда эмбриолетальді және тератогенді потенциалын айғақтайды.

Флудара препаратының жүкті әйелдерге бірінші триместрде қолданылуы жөнінде өте шектеулі деректер бар.

Препарат, аса қажет болатын жағдайларды қоспағанда (яғни, өмірге қатер төндіретін жағдай туындағанда, емдемеуге болмайтын жағдайда, емдік пайдасына залал келтірмейтін баламалы, едәуір қауіпсіз, қолжетімді емдеу болмағанда), жүктілік кезінде пайдаланылмауы тиіс. Препарат ұрық үшін потенциалды уыттылығымен сипатталады.

Препарат егер потенциалды пайдалар ұрық үшін потенциалды қауіпті ақтайтын болса ғана тағайындалуы мүмкін. Әйелдер Флударармен емделу кезінде жүкті болып қалуға жол бермеуі тиіс. Бала көтере алатын жастағы әйелдер ұрық үшін потенциалды қауіп жөнінде таныс болуы тиіс.

#### *Лактация*

Осы препараттың немесе оның метаболиттерінің организмнен ана сүтіне бөлініп шығатын-шықпайтыны белгісіз.

Алайда, клиникаға дейінгі деректерде флударабин фосфаты және/немесе метаболиттері ана қанынан ана сүтіне өтетініне негіз бар

Емшек еметін балаларда күрделі жағымсыз реакциялар туындау қаупінің ықтималдығына орай, Флудара препаратын бала емізетін әйелдерге қолдануға болмайды.

#### *Контрацепция*

Бала көтере алатын жастағы әйелдер немесе фертильді еркектер емделу кезінде және емдеуді тоқтатқаннан кейін, ең жоқ дегенде, 6 ай бойы контрацепцияның тиімді шараларын қолдануы тиіс.

#### *Вакцинация*

Флударармен емделу кезінде және емделуден кейін тірі вакциналармен вакцинацияға жол бермеген жөн.

### *Флудара препаратымен бастапқы емнен кейін қайталап емдеу нұсқалары*

Флудара препаратын сезімтал емес пациенттердің көбі хлорамбуцилге сезімтал болмайтындықтан, Флудараға клиникалық жауабы жоқ пациенттер үшін бастапқыда Флудара препаратымен емделуден кейін хлорамбуцилге ауысуға жол бермеу керек.

### *Флудараның венаішілік түріне ауысу*

Пероральді түрін қолданғанда жүректің айнуы және құсу жағдайлары жөнінде мәлімдемелер венаішілік түрін қолдануға қарағанда жиі түсті. Егер осы жағымсыз әсер таблеткаларды қабылдағанда үнемі туындайтын болса, Флудараның венаішілік түріне ауысу ұсынылады.

### *Қосымша заттар*

Үлбірлі қабықпен қапталған Флудараның әрбір 10 мг таблеткасының құрамында 74,75 мг лактоза моногидраты бар. Тұқым қуалаған жақпаушылығы, Лапп лактаза жеткіліксіздігі немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы мәселелері бар пациенттер бұл препаратты қабылдамағаны жөн.

### *Педиатрияда қолданылуы*

Препараттың пероральді түрінің 18 жасқа толмаған балалар үшін қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ. Сондықтан Флудара препаратын балаларда қолдануға ұсынылмаған.

### *Көлік құралын немесе қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне дәрілік заттың ықпал ету ерекшеліктері*

Автокөлікті және басқа да потенциалды қауіпті механизмдерді басқарғанда сақ болған жөн. Препарат көлік құралын жүргізу және басқару қабілетін төмендетуі мүмкін, өйткені қатты қажу, әлсіздік, көрудің бұзылуы, сананың шатасуы, ажитация және құрысулар байқалды.

### **Артық дозалануы**

*Симптомдары:* лейкоэнцефалопатия, жедел уытты лейкоэнцефалопатия, немесе қайтымды лейкоэнцефалопатиялық синдром вена ішіне енгізілген препараттың жоғары дозаларымен байланысты болды. Симптомдар бас ауыруды, жүректің айнуын және құсуды, көздің көрмеуі сияқты көрудің бұзылуын, сезім мүшелерінің өзгеруін және ошақтық неврологиялық жеткіліксіздікті қамтуы мүмкін.

Қосымша жағымсыз әсерлер оптикалық невритті және папиллитті, сананың шатасуын, ұйқышылдықты, қозуды, парапарезді/тетрапарезді, бұлшықеттің түйілуін, несепті ұстай алмауды қамтуы мүмкін. Баяу соқырлықпен сипатталатын орталық жүйке жүйесіндегі қайтымсыз өзгерулер, кома және өлім, сүйек кемігі функциясының басылуы салдарынан айқын тромбоцитопения және нейтропения. Сүйек кемігінің басылуы салдарынан болатын ауыр тромбоцитопения және нейтропения жоғары дозаларды қабылдаумен байланысты.

*Емі:* препарат қабылдауды тоқтату және демеуші ем жүргізу. Арнайы антидоты жоқ.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

Бір жағынан алюминий фольгамен қапталған полиамид/алюминий/полипропилен термопішінделген фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада 5 таблеткадан.

Пішінді ұяшықты 4 қаптама балалар аша алмайтын, бұралатын полипропилен қалпақшасы бар таблеткаларға арналған полиэтилен контейнерге салынған.

Полиэтилен контейнер қолданылуы жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

### **Сақтау шарттары**

Түпнұсқалық қаптамасында, 30<sup>0</sup>С-ден аспайтын температурада сақтау керек. Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

3 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші**

Дельфарм Лилль С.А.С, Франция

Орналасқан мекенжайы: Parc d'Activities Roubaix-Est, 22 rue de Toufflers CS 50070, 59452 Lys-lez-lanoy, Cedex, France

### **Қаптаушы**

Джензайм Лтд., Ұлыбритания

Орналасқан мекенжайы: 37 Holland road, Haverhill Suffolk, CB3 8PU, United Kingdom

### **Тіркеу куәлігінің иесі**

Джензайм Еуропа БВ, Нидерланды

*Тұтынушылардан өнім (тауар) сапасы жөніндегі шағымдарды Қазақстан Республикасы аумағында қабылдайтын ұйымның мекенжайы «Санofi-авентис Қазақстан» ЖШС*

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Фурманов к-сі, 187 Б

телефон: 8-727-244-50-96  
факс: 8-727-258-25-96  
e-mail: [quality.info@sanofi.com](mailto:quality.info@sanofi.com)

***Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері***

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Фурманов к-сі, 187 Б

телефон: 8-727-244-50-96

факс: 8-727-258-25-96

e-mail: [Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com)