

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
11.12.2019 № 2446  
Реєстраційне посвідчення  
№ UA/14389/01/01

ІНСТРУКЦІЯ  
для медичного застосування лікарського засобу

ФЛУДАРАБІН-ВІСТА  
(FLUDARABINE-VISTA)

**Склад:**

діюча речовина: флударабіну фосфат;  
1 флакон містить флударабіну фосфату 50 мг;  
допоміжна речовина: маніт (Е 421).

**Лікарська форма.** Порошок для приготування розчину для ін'єкцій або інфузій.  
**Основні фізико-хімічні властивості:** ліофілізований порошок білого або майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні лікарські засоби. Структурні аналоги пурину.  
Флударабін. Код АТХ L01B B05.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

Препарат Флударабін-Віста містить флударабіну фосфат, водорозчинний фторований нуклеотидний аналог противірусного засобу відарабіну, 9- $\beta$ -D-арабінофуранозиладеніну (ара-А), який є відносно стійким до дезамінування аденозиндезаміназою.  
Флударабіну фосфат швидко дефосфорилується до 2Ф-ара-А, який поглинається клітинами та потім усередині клітин фосфорилується дезоксицитидинкіназою до активного трифосфату, 2Ф-ара-АТФ. Було показано, що цей метаболіт інгібує рибонуклеотидредуктазу, ДНК-полімерази,  $\alpha$ -,  $\delta$ - та  $\epsilon$ -ДНК-примазу і ДНК-лігазу, інгібуючи таким чином синтез ДНК. Крім того, відбувається часткове інгібування РНК-полімерази II та, як наслідок, зниження синтезу білка. Хоча деякі аспекти механізму дії 2Ф-ара-АТФ усе ще залишаються нез'ясованими, вважається, що дія на ДНК, РНК та синтез білка сприяє інгібуванню росту клітин й інгібуванню синтезу ДНК є домінуючим фактором у цьому процесі. Крім того, дослідження *in vitro* продемонстрували, що дія 2Ф-ара-А на ХЛЛ-лімфоцити спричиняє масштабну фрагментацію ДНК та збільшує частку загиблених через апоптоз клітин.  
У 3-ій фазі дослідження, яке здійснювалося із залученням пацієнтів з раніше не лікованим В-клітинним хронічним лімфолейкозом, у якому порівнювалося лікування препаратом флударабін із лікуванням хлорамбуцилом (40 мг/м<sup>2</sup> кожні 4 тижні) у 195 та 199 пацієнтів відповідно, було отримано такий результат: статистично значно більший загальний показник реакції на лікування (ефективності терапії) й показник повної відповіді на лікування після здійснення терапії першого ряду препаратом флударабін порівняно з лікуванням хлорамбуцилом (61,1 % vs 37,6 % та 14,9 % vs 3,4 % відповідно); статистично значно довша тривалість відповіді на лікування (19 vs 12,2 міс.) й час до прогресування захворювання (17 vs. 13,2 міс.) у пацієнтів із групи, де здійснювалося лікування флударабіном. Медіана виживання пацієнтів в обох групах становила 56,1 місяця для групи, де застосовували флударабін, та 55,1 місяця для групи, де застосовували хлорамбуцил; незначна різниця також була продемонстрована щодо загального стану пацієнтів. Відсоток пацієнтів, у яких спостерігався розвиток токсичних реакцій, був порівняним із таким у пацієнтів, яких лікували флударабіном (89,7 %), та пацієнтів, яких лікували хлорамбуцилом (89,9 %). Тоді як різниця у

реєстраційного доосье

реєстраційного доосье



загальному відсотку гематологічної токсичності не була суттєвою між двома групами, у значно більшого відсотка пацієнтів, яким застосовували препарат флударабін, виникла токсичність лейкоцитів ( $p=0,0054$ ) та лімфоцитів ( $p=0,0240$ ), порівняно з пацієнтами групи, де застосовували хлорамбуцил. Відсоток пацієнтів, у яких виникли такі побічні реакції, як нудота, блювання та діарея, був значно нижчим у групі, де застосовували препарат флударабін ( $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$  та  $p=0,0489$  відповідно), ніж у групі, де застосовували хлорамбуцил. Повідомляли також про значно менший відсоток токсичного ураження печінки ( $p=0,0487$ ) у пацієнтів із групи, де застосовували флударабін, порівняно з групою, де застосовували хлорамбуцил.

У пацієнтів, які із самого початку добре реагували на лікування препаратом флударабін, ймовірна гарна реакція на монотерапію препаратом флударабін у подальшому.

У процесі рандомізованого дослідження препарату флударабін порівняно з циклофосфамідом, адриаміцином та преднізоном (ЦАП) із залученням 208 пацієнтів із ХЛЛ (хронічним лімфолейкозом) у стадії В або С за Vinet у підгрупі зі 103 пацієнтів, яким раніше здійснювали лікування, були отримані такі результати: загальний показник реакції на лікування (ефективності терапії) й показник повної відповіді на лікування був вищим при застосуванні препарату флударабін порівняно з ЦАП (45 % vs 26 % та 13 % vs 6 % відповідно); тривалість відповіді на лікування та загальний показник виживання були подібними при застосуванні препарату флударабін та ЦАП. У межах передбаченого періоду лікування, що становив 6 місяців, кількість летальних випадків становила 9 (флударабін) vs 4 (ЦАП).

Відповідно до аналізу отриманих результатів (post-hoc), у якому були використані тільки дані за 6 місяців після початку лікування, виявлено різницю між кривими виживання у групі із застосуванням препарату флударабін та групі із застосуванням ЦАП на користь групи із застосуванням ЦАП – у підгрупі пацієнтів зі стадією С за Vinet, які попередньо отримували лікування.

#### Фармакокінетика.

#### Фармакокінетичні параметри флударабіну (2Ф-ара-А) в плазмі та сечі

Фармакокінетика флударабіну (2Ф-ара-А) вивчалася після внутрішньовенного введення шляхом швидкої болюсної ін'єкції, короткотривалої інфузії та подальшої безперервної інфузії, а також після перорального застосування флударабіну фосфату (флударабін, 2Ф-ара-АМФ).

Не встановлено будь-якої чіткої кореляції між фармакокінетикою 2Ф-ара-А та ефективністю лікування пацієнтів, хворих на рак.

Однак розвиток нейтропенії та зміни гематокриту вказують на залежне від дози пригнічення гемопоєзу через цитотоксичність флударабіну фосфату.

#### Розподіл та метаболізм

2Ф-ара-АМФ є водорозчинними проліками флударабіну (2Ф-ара-А), які швидко та кількісно дефосфорилуються в організмі людини до нуклеозиду флударабіну (2Ф-ара-А).

Інший метаболіт, 2Ф-ара-гіпоксантин, який є основним метаболітом речовини у собак, спостерігався у людей лише у незначних кількостях.

Після здійснення інфузії одноразової дози 2Ф-ара-АМФ, що становила  $25 \text{ мг/м}^2$  пацієнтам із ХЛЛ, протягом 30 хв середнє значення максимальної концентрації 2Ф-ара-А в плазмі становило 3,5-3,7 мкМ наприкінці інфузії. Відповідні рівні 2Ф-ара-А після п'ятої дози продемонстрували помірну кумуляцію із середнім значенням максимальних рівнів 4,4-4,8 мкМ наприкінці інфузії. Протягом лікування за п'ятиденною схемою найнижчі рівні 2Ф-ара-А у плазмі крові збільшуються приблизно вдвічі. Накопичення 2Ф-ара-А через декілька циклів лікування не відбувається. Постмаксимальні рівні знижуються упродовж трьох фармакокінетичних фаз із початковим періодом напіввиведення, що становить приблизно 5 хвилин, проміжним періодом напіввиведення – 1-2 години та кінцевим періодом напіввиведення – приблизно 20 годин.

Порівняння фармакокінетичних даних 2Ф-ара-А, одержаних під час різних досліджень, дало можливість визначити середню швидкість загального кліренсу з плазми, що становить  $79 \pm 40 \text{ мл/хв/м}^2$  ( $2,2 \pm 1,2 \text{ мл/хв/кг}$ ) та середнє значення об'єму розподілу, що становить  $83 \pm 55 \text{ л/м}^2$  ( $2,4 \pm 1,6 \text{ л/кг}$ ).

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось



Дані показують високу індивідуальну варіабельність. Після внутрішньовенного та перорального застосування флударабіну фосфату рівень 2Ф-ара-А в плазмі та площа під фармакокінетичною кривою залежності рівня в плазмі від часу (AUC) збільшуються лінійно разом із дозою, тоді як період напіввиведення, кліренс із плазми та об'єм розподілу залишаються постійними незалежно від дози, що свідчить про лінійний характер залежності від дози.

Після перорального застосування флударабіну фосфату максимальний рівень 2Ф-ара-А в плазмі збільшується приблизно на 20-30 % від відповідного внутрішньовенного рівня наприкінці інфузії та зберігається протягом 1-2 годин після застосування. Середня системна доступність 2Ф-ара-А знаходиться у межах від 50 % до 60 % після одноразової та повторних доз та є подібною після застосування розчину або таблетки з негайним вивільненням. Після перорального застосування 2Ф-ара-АМФ під час вживання їжі спостерігалось незначне збільшення (<10 %) AUC, незначне зниження максимального рівня 2Ф-ара-А у плазмі ( $C_{max}$ ) та затримка у досягненні  $C_{max}$ ; кінцевий період напіввиведення не змінився.

#### Виведення з організму

Виведення 2Ф-ара-А з організму відбувається переважно шляхом ниркової екскреції. 40-60 % введеної внутрішньовенно дози виводиться разом із сечею. Результати досліджень співвідношення маси у лабораторних тварин за допомогою  $^3H$ -2Ф-ара-АМФ вказують на повне виведення радіоактивно мічених речовин із сечею.

#### Особливості у деяких пацієнтів

В осіб із порушеннями функції нирок знижений загальний кліренс в організмі, що свідчить про необхідність зменшення дози. Результати досліджень білків плазми людини *in vitro* не виявили виразної тенденції зв'язування 2Ф-ара-А з білками.

#### Фармакокінетичні параметри флударабіну трифосфату в клітині

2Ф-ара-А активно транспортується в лейкозні клітини, де він рефосфорилується до монофосфату, а після цього – до ди- та трифосфату. Трифосфат 2Ф-ара-АТФ є головним внутрішньоклітинним метаболітом та єдиним метаболітом, що, як відомо, має цитотоксичну активність. Максимальний рівень 2Ф-ара-АТФ у лейкозних лімфоцитах ХЛЛ-пацієнтів спостерігався у середньому через 4 години та значно відрізнявся при середній піковій концентрації, що становила приблизно 20 мкМ. Рівень 2Ф-ара-АТФ у лейкозних клітинах був завжди значно вищим, ніж максимальний рівень 2Ф-ара-А у плазмі, що вказує на кумуляцію в цільових ділянках. При інкубації лейкозних лімфоцитів *in vitro* спостерігався лінійний взаємозв'язок між позаклітинною дією 2Ф-ара-А (внаслідок концентрації 2Ф-ара-А та тривалості інкубації) та внутрішньоклітинним збагаченням 2Ф-ара-АТФ. Виведення 2Ф-ара-АТФ із клітин-мішеней відбувається із середнім періодом напіввиведення, що дорівнює 15 і 23 години.

#### Доклінічні дані з безпеки

##### Системна токсичність

При здійсненні досліджень гострої токсичності застосування одноразових доз флударабіну фосфату, які вдвічі перевищували терапевтичну дозу, призводило до появи симптомів тяжкої інтоксикації або летальних випадків. Як й очікувалося при застосуванні цитотоксичної сполуки, застосування цього препарату негативно впливає на кістковий мозок, лімфоїдні органи, слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, нирки та статеві залози чоловіків. Побічні реакції тяжкого ступеня у пацієнтів спостерігалися при застосуванні дози, що наближалася до рекомендованої терапевтичної дози (фактор 3-4) та включали в себе тяжку нейротоксичність, у деяких випадках з летальним наслідком (див. розділ «Передозування»).

Дослідження системної токсичності після багаторазового застосування флударабіну фосфату також продемонстрували очікувані реакції зі швидкою проліферацією тканин при застосуванні дози, що перевищувала порогову дозу. Тяжкість морфологічних проявів посилювалася зі збільшенням дози та тривалості застосування, й зміни, які спостерігалися, загалом розглядалися як оборотні. Досвід терапевтичного застосування флударабіну вказує на подібний токсикологічний профіль у людей, хоча у них спостерігалися додаткові небажані реакції, такі як нейротоксичність (див. розділ «Побічні реакції»).

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



### *Ембріотоксичність*

Результати досліджень ембріотоксичності при внутрішньовенному введенні тваринам показали ембріолетальну та тератогенну дію флударабіну фосфату, яка проявлялася у мальформаціях скелету, втраті маси плода та післяімплантаційній загибелі зародка (викидень). Зважаючи на невелику межу безпеки між тератогенними дозами у тварин та терапевтичною дозою у людей, а також відповідно до аналогії з іншими антиметаболітами, які, як вважається, перешкоджають процесу диференціації, терапевтичне застосування препарату Флударабін-Віста пов'язується з релевантним ризиком тератогенних ефектів у людей (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

### *Генотоксична дія, онкогенність*

Було виявлено, що флударабіну фосфат призводить до ДНК-ушкодження під час дослідження сестринського хроматичного обміну, спричиняє хромосомні аберації під час цитогенетичного дослідження *in vitro* та призводить до збільшення числа мікроядер у мікроядерному тесті *in vivo* на мишах. Мутагенна дія флударабіну фосфату не виявилася у процесі досліджень мутації генів, а також у тесті домінуючих леталей у мишей-самців. Таким чином, мутагенна дія була продемонстрована у соматичних клітинах, але не виявлена у статевих клітинах.

Відома активність флударабіну фосфату на ДНК-рівні, а результати досліджень на мутагенність лежать в основі підозри на онкогенність препарату. Жодних досліджень на тваринах, які б безпосередньо були спрямовані на визначення онкогенності препарату, не проводилося, оскільки підозру щодо більшого ризику виникнення інших пухлин внаслідок терапії препаратом флударабіну фосфат можна верифікувати (перевірити) виключно за допомогою епідеміологічних даних.

### *Місцева переносимість*

Відповідно до результатів, отриманих у процесі досліджень на тваринах із внутрішньовенним введенням флударабіну фосфату, жодного значного подразнення у місці введення препарату не очікується. Навіть у разі невідповідного введення жодних релевантних місцевих подразнень після паравенозного, внутрішньоартеріального та внутрішньом'язового застосування водного розчину, що містив 7,5 мг флударабіну фосфату/мл, не спостерігалось.

Подібність природи уражень, що спостерігалися у шлунково-кишковому тракті після внутрішньовенного або внутрішньошлункового застосування у процесі досліджень на тваринах, підтримує припущення, що ентерит, спричинений флударабіну фосфатом, є системним ефектом.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування В-клітинного хронічного лімфолейкозу (ХЛЛ) у пацієнтів із достатнім резервом кісткового мозку.

Терапію першого ряду препаратом флударабін слід здійснювати тільки пацієнтам із прогресуючим захворюванням, стадії III/IV за Райя (стадія С за Біне) або стадії I/II за Райя (стадія A/B за Біне), при яких пацієнт має симптоми, пов'язані із захворюванням, або ознаки прогресуючого захворювання.

#### ***Противоказання.***

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату.

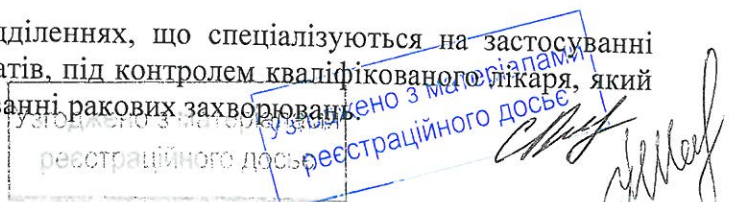
Ниркова недостатність із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв.

Декомпенсована гемолітична анемія.

Період годування груддю.

#### ***Особливі заходи безпеки.***

Флударабін слід застосовувати лише у відділеннях, що спеціалізуються на застосуванні потенційно токсичних онкологічних препаратів, під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід проведення хіміотерапії при лікуванні ракових захворювань.





Поводження з цією потенційно токсичною речовиною вимагає від медичного персоналу дотримання всіх запобіжних заходів для гарантії захисту працівника та його оточення.

Приготування розчинів потенційно токсичних речовин повинен здійснювати досвідчений спеціаліст, обізнаний із питаннями застосування цих лікарських засобів, із дотриманням умов, що гарантують захист навколишнього середовища та, насамперед, персоналу, який працює з цими лікарськими засобами. Необхідна наявність спеціально призначеного місця для здійснення підготовчих операцій, де заборонено палити, вживати їжу або напої.

Персонал повинен бути забезпечений відповідними захисними засобами, наприклад стерильними одноразовими рукавичками, контейнерами та пакетами для збору відходів.

З флударабіном не повинні працювати вагітні медпрацівники.

Особлива обережність необхідна при контакті з екскрементами та блювотними масами хворого.

Слід попередити вагітних про необхідність уникнення роботи з лікарським засобом.

З будь-якою пошкодженою упаковкою необхідно поводитись із дотриманням цих застережень та вважати її забрудненими відходами.

При потраплянні флударабіну приготованого розчину для інфузій чи ін'єкцій на шкіру або слизові оболонки слід негайно ретельно промити водою з милом уражену ділянку. У разі контакту з очима необхідно ретельно промити їх великою кількістю води. Слід уникати інгаляційного попадання флударабіну.

#### Утилізація

Лікарський засіб призначений тільки для одноразового використання.

Будь-які залишки препарату та всі предмети, які застосовувалися для розчинення та введення флударабіну, необхідно знищити відповідно до стандартної процедури утилізації потенційно токсичних відходів, згідно з діючими нормативними актами щодо знищення токсичних відходів.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

У процесі клінічних досліджень при застосуванні флударабіну разом із пентостатином (дезоксикоформіцином) для лікування хронічного лімфолейкозу (ХЛЛ) спостерігався неприйнятно високий відсоток летальної легеневої токсичності. Зважаючи на це, не рекомендується застосовувати препарат флударабін у комбінації з пентостатином.

Терапевтична ефективність флударабіну може зменшуватися при застосуванні дипіридамолу та інших інгібіторів поглинання аденозину.

Результати клінічних досліджень та експериментів *in vitro* продемонстрували, що застосування флударабіну в комбінації з цитарабіном може збільшити внутрішньоклітинну концентрацію та внутрішньоклітинну експозицію Ara-CTP (активного метаболіту цитарабіну) в лейкозних клітинах. Впливу на концентрацію Ara-C у плазмі та швидкість елімінації Ara-CTP не відзначалось.

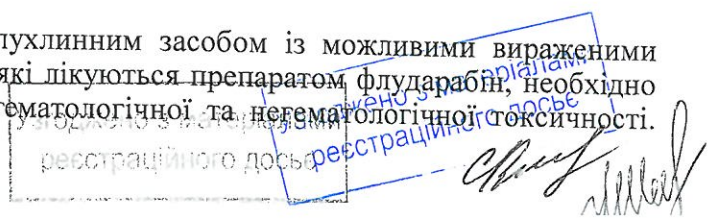
#### ***Особливості застосування.***

##### *Мієлосупресія*

Повідомлялося про мієлосупресію тяжкого ступеня, особливо анемію, тромбоцитопенію та нейтропенію, у пацієнтів, яких лікували флударабіном. У 1-й фазі дослідження внутрішньовенного введення препарату дорослим пацієнтам із солідними пухлинами середній час досягнення найнижчої кількості гранулоцитів становив 13 днів (у межах від 3 до 25 днів), тромбоцитів – 16 днів (у межах від 2 до 32 днів). Більшість пацієнтів мали гематологічні порушення на початку лікування, внаслідок захворювання або в результаті попереднього лікування, яке спричинило мієлосупресію.

Може спостерігатися кумулятивна мієлосупресія. Хоча мієлосупресія, спричинена хіміотерапією, часто є оборотною, застосування флударабіну фосфату потребує ретельного моніторингу гематологічних показників.

Флударабіну фосфат є сильнодіючим протипухлинним засобом із можливими вираженими токсичними побічними реакціями. Пацієнтів, які лікуються препаратом флударабін, необхідно ретельно обстежувати для виявлення ознак гематологічної та негематологічної токсичності.





Для виявлення розвитку анемії, нейтропенії та тромбоцитопенії рекомендується періодично здійснювати загальний аналіз периферичної крові.

Повідомлялося про декілька випадків гіпоплазії або аплазії кісткового мозку у дорослих пацієнтів, що спричиняло панцитопенію, яка інколи призводила до летального наслідку. Тривалість клінічно значних епізодів цитопенії у випадках, про які повідомлялося, становила від 2 місяців до 1 року. Такі епізоди спостерігалися як у пацієнтів, які попередньо отримували лікування, так і у тих, хто раніше не лікувався.

Як і при застосуванні інших цитотоксичних препаратів, слід уважно підходити до питання про подальше взяття зразків гематопоетичних стовбурових клітин.

#### *Аутоімунні явища*

Незалежно від будь-яких аутоімунних процесів в анамнезі або результату реакції Кумбса повідомлялося про виникнення небезпечних для життя, інколи з летальним наслідком, аутоімунних явищ під час або після лікування препаратом флударабін. У більшості пацієнтів, у яких розвинулася гемолітична анемія, після провокаційної проби препаратом флударабін спостерігався рецидив гемолітичного процесу.

У випадку виявлення гемолізу рекомендується припинити лікування препаратом флударабін. Найпоширенішим лікуванням аутоімунної гемолітичної анемії є переливання крові (опроміненої, див. нижче) та застосування адренкортикоїдних препаратів.

#### *Нейротоксичність*

Вплив тривалого застосування препарату флударабін на центральну нервову систему невідомий. Однак у деяких дослідженнях пацієнти витримували рекомендовану дозу протягом відносно тривалих періодів лікування (до 26 курсів терапії).

Пацієнтів необхідно ретельно обстежувати для виявлення ознак неврологічних ефектів.

При застосуванні високих доз під час досліджень із введенням різних доз у пацієнтів із гострим лейкозом внутрішньовенне введення флударабіну супроводжувалося серйозними неврологічними ефектами, включаючи сліпоту, кому та летальний наслідок. Симптоми з'являлися через 21-60 днів з моменту введення останньої дози. Таке тяжке токсичне ураження центральної нервової системи трапилось у 36 % пацієнтів, яким вводили внутрішньовенно дози, що приблизно у чотири рази перевищували дозу (96 мг/м<sup>2</sup>/добу протягом 5-7 днів), рекомендовану для ХЛЛ. У пацієнтів, яким вводили дози препарату, рекомендовані для лікування ХЛЛ, тяжкі токсичні ураження центральної нервової системи траплялися рідко (кома, судоми й тривожне збудження) або нечасто (сплутаність свідомості).

Постмаркетинговий досвід застосування флударабіну свідчить про випадки нейротоксичності, що траплялися раніше або пізніше порівняно з випадками, зареєстрованими під час клінічних досліджень.

Введення флударабіну може бути пов'язано із виникненням лейкоенцефалопатії, гострою токсичною лейкоенцефалопатією або синдромом оборотної задньої лейкоенцефалопатії.

Це може статися:

– при дотриманні рекомендованої дози:

- коли флударабін вводять після або у комбінації з препаратами, які, як відомо, пов'язані з виникненням лейкоенцефалопатії, із гострою токсичною лейкоенцефалопатією або із синдромом оборотної задньої лейкоенцефалопатії;
- коли флударабін вводять пацієнтам з іншими факторами ризику, такими як опромінення черепа або тіла загалом, гемопоетичної клітинної трансплантації, хвороби «трансплантат проти хазяїна», ниркової недостатності або печінкової енцефалопатії;

– при дозах вище, ніж рекомендована доза.

Симптоми лейкоенцефалопатії, гострої токсичної лейкоенцефалопатії або синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії можуть включати головний біль, нудоту і блювання, судоми, порушення зору (втрата зору, змінене світловідчуття, неврологічних розладів). Додаткові ефекти включають неврит зорового нерва, сплутаність свідомості, сонливість, збудження, парепарез, м'язову спастичність і нетримання сечі.

Лейкоенцефалопатія, гостра токсична лейкоенцефалопатія або синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії можуть бути незворотними, небезпечними для життя або летальними.

При підозрі на виникнення цих захворювань слід припинити лікування флударабіном.

згідно з матеріалами  
реєстраційного досьє



Пацієнтів слід контролювати шляхом сканування мозку, переважно із використанням МРТ. Якщо діагноз підтвердиться, терапію флударабіном слід припинити.

#### *Синдром лізису пухлини*

Повідомлялося про синдром лізису пухлини у ХЛЛ-пацієнтів із великою масою пухлини. Оскільки застосування препарату флударабін може спричинити таку реакцію вже на першому тижні лікування, необхідно вживати запобіжних заходів при лікуванні пацієнтів із ризиком розвитку цього ускладнення, а під час першого курсу лікування таким пацієнтам можна рекомендувати госпіталізацію.

#### *Реакція «трансплантат проти хазяїна»*

Реакція «трансплантат проти хазяїна» (реакція перелитих імунокомпетентних лімфоцитів на організм «хазяїна») спостерігалася після переливання неопроміненої крові пацієнтам, яких лікували флударабіном. Часто повідомлялося про летальний наслідок цієї реакції. Зважаючи на це, з метою мінімізації ризику розвитку реакції «трансплантат проти хазяїна», пацієнтам, які потребують переливання крові та проходять або пройшли лікування флударабіном, необхідно переливати тільки опромінену кров.

#### *Рак шкіри*

Повідомлялося про посилення або раптове загострення вже існуючих ракових уражень шкіри, а також про вперше виявлений рак шкіри у деяких пацієнтів під час або після лікування препаратом флударабін.

#### *Ослаблений стан здоров'я*

Пацієнтам з ослабленим станом здоров'я необхідно призначати препарат флударабін з обережністю та після ретельної оцінки співвідношення ризик/користь. Це особливо стосується пацієнтів із серйозними порушеннями функції кісткового мозку (тромбоцитопенія, анемія та/або гранулоцитопенія), імунодефіцитом або з опортуністичною інфекцією в анамнезі.

#### *Порушення функції нирок*

Загальний кліренс основного метаболіту плазми 2-Ф-ара-А з організму корелює із кліренсом креатиніну, що свідчить про важливість ниркового шляху екскреції для виведення цієї сполуки. У пацієнтів зі зниженою функцією нирок спостерігався більший загальний вплив на організм (AUC 2Ф-ара-А). Існує обмежена кількість клінічних даних щодо пацієнтів із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 70 мл/хв).

Пацієнтам із нирковою недостатністю необхідно з обережністю застосовувати флударабін. Пацієнтам із нирковою недостатністю помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну знаходиться у межах 30-70 мл/хв) дозу препарату слід зменшити до 50 % і здійснювати ретельний моніторинг стану пацієнтів. Лікування препаратом флударабін протипоказане, якщо кліренс креатиніну становить < 30 мл/хв.

#### *Пацієнти літнього віку*

Оскільки дані щодо застосування флударабіну пацієнтам літнього віку (> 75 років) обмежені, слід з обережністю застосовувати препарат цієї категорії пацієнтів.

У пацієнтів віком від 65 років слід вимірювати кліренс креатиніну до початку лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози», підрозділ «Пацієнти із порушеннями функції нирок»).

#### *Вагітність*

Флударабін не слід застосовувати під час вагітності, якщо його застосування не є необхідним (наприклад, небезпечна для життя ситуація, жодне альтернативне безпечне лікування неможливе без шкоди для терапевтичної користі, лікування не можна уникнути). Флударабін має потенційний негативний вплив препарату на плід (див. розділи «Фармакологічні властивості» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Застосовувати флударабін вагітним можна тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Жінкам слід уникати вагітності під час терапії флударабіном.

Жінок репродуктивного віку необхідно поінформувати про потенційний негативний вплив препарату на плід.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось



### Контрацепція

Жінки та чоловіки репродуктивного віку повинні обов'язково застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування та протягом не менше 6 місяців після його припинення (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

### Щеплення

Під час та після лікування флударабіном слід уникати щеплень живими вакцинами.

### Повторне лікування після початкового лікування препаратом флударабін

Слід уникати переходу від початкової терапії препаратом флударабін на лікування хлорамбуцилом у разі відсутності відповіді на терапію флударабіном, оскільки більшість пацієнтів, які були резистентними до лікування препаратом флударабін, продемонстрували також резистентність до терапії хлорамбуцилом.

### Допоміжні речовини

Флакон препарату містить менше 5 мг (а значить, менше 1 моль) іонів натрію, тобто флударабін є безнатрієвим препаратом.

### Застосування у період вагітності або годування груддю.

#### Репродуктивна функція

Пацієнтів репродуктивного віку необхідно поінформувати про потенційний негативний вплив препарату на плід.

Жінки та чоловіки репродуктивного віку повинні обов'язково застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування та протягом не менше 6 місяців після його припинення (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Вагітність

Дані доклінічних досліджень, які здійснювалися на щурах, продемонстрували проходження флударабіну фосфату та метаболітів через плацентарний бар'єр.

Результати досліджень ембріотоксичності при внутрішньовенному застосуванні у щурів та кролів вказують на ембріолетальну та тератогенну дію препарату при застосуванні рекомендованих терапевтичних доз (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Існують дуже обмежені дані щодо застосування флударабіну вагітним жінкам у I триместрі вагітності.

Флударабін не слід застосовувати під час вагітності, якщо його застосування не є необхідним (наприклад, небезпечна для життя ситуація, жодне альтернативне безпечне лікування неможливе без шкоди для терапевтичної користі, лікування не можна уникнути). Флударабін має потенційний негативний вплив препарату на плід (див. розділи «Фармакологічні властивості» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Застосовувати флударабін вагітним можна тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

#### Період годування груддю

Невідомо, чи проникає препарат або його метаболіти у грудне молоко.

Однак дані доклінічних досліджень свідчать, що флударабіну фосфат та/або його метаболіти проникають із материнської крові в грудне молоко.

Через можливість виникнення серйозних побічних реакцій у новонароджених, які знаходяться на грудному вигодовуванні, препарат протипоказаний до застосування жінкам, які годують груддю.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або з іншими механізмами.*

Флударабін може знижувати здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами, оскільки при його застосуванні спостерігалися такі побічні явища, як втома, слабкість, порушення зору, сплутаність свідомості, тривожне збудження та судоми.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось



## Спосіб застосування та дози.

### Дорослі.

Рекомендована доза становить 25 мг флударабіну фосфату на 1 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла й вводиться внутрішньовенно щодня протягом 5 днів поспіль кожні 28 днів. Вміст 1 флакона розчиняють у 2 мл води для ін'єкцій. 1 мл отриманого розчину містить 25 мг флударабіну фосфату.

Необхідну дозу розчину (розраховану відповідно до площі поверхні тіла пацієнта) набирають у шприц. Для внутрішньовенного болюсного введення цю дозу потім розводять у 10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду.

Альтернативно необхідну дозу для інфузій, набрану в шприц, розводять у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду та вводять протягом приблизно 30 хв.

Тривалість лікування залежить від переносимості препарату та ефективності лікування.

Пацієнтам із ХЛЛ препарат Флударабін-Віста слід застосовувати до досягнення максимальної відповіді на лікування (повна або часткова ремісія, яка зазвичай досягається через 6 курсів), після цього слід припинити застосування препарату.

### Особливі групи пацієнтів

#### Пацієнти із порушеннями функції нирок

При застосуванні флударабіну пацієнтам із нирковою недостатністю дозу препарату слід коригувати. Якщо кліренс креатиніну перебуває у межах 30-70 мл/хв, дозу препарату слід зменшити до 50 %, а для оцінки токсичності необхідно здійснювати ретельний моніторинг гематологічних показників (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування флударабіном протипоказане, якщо кліренс креатиніну становить < 30 мл/хв (див. розділ «Протипоказання»).

#### Пацієнти із порушеннями функції печінки

Немає жодних даних щодо застосування препарату флударабін пацієнтам із порушеннями функції печінки, тому слід з обережністю застосовувати препарат цій групі пацієнтів.

#### Пацієнти літнього віку

Оскільки дані щодо застосування флударабіну пацієнтам літнього віку (> 75 років) обмежені, слід з обережністю застосовувати препарат цій категорії пацієнтів.

У пацієнтів віком від 65 років слід визначати кліренс креатиніну (див. розділ «Особливості застосування», підрозділ «Пацієнти із порушеннями функції нирок»).

### Спосіб застосування

Призначати флударабін повинен кваліфікований лікар, який має досвід проведення протипухлинної терапії.

Наполегливо рекомендується застосовувати препарат Флударабін-Віста тільки внутрішньовенно.

Про випадки, які б призвели до тяжких місцевих побічних реакцій при застосуванні препарату флударабіну паравенозно, не повідомлялося. Однак необхідно запобігати випадковому паравенозному введенню препарату.

### Розчинення

Для приготування розчину препарату Флударабін-Віста для парентерального застосування у флакон, дотримуючись правил асептики, додають 2 мл стерильної води для ін'єкцій. Вміст флакона повинен повністю розчинитися протягом 1 хвилини. 1 мл отриманого розчину містить 25 мг флударабіну фосфату, 25 мг маніту і натрію гідроксид (для доведення рН). Значення рН готового розчину становить від 7,2 до 8,2.

### Розведення

Необхідну дозу (розраховують відповідно до площі поверхні тіла пацієнта) набирають у шприц. Для внутрішньовенного болюсного введення цю дозу потім розводять у 10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Альтернативно для інфузії необхідну дозу можна розвести в 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду та вводити протягом приблизно 30 хв.

У процесі клінічних досліджень препарат розводили в 100 мл або 125 мл 5 % розчину декстрози або 0,9 % розчину натрію хлориду.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє





### Перевірка перед застосуванням

Так само, як і інші препарати для парентерального введення, отриманий розчин слід візуально оглянути перед застосуванням. Розчин повинен бути прозорим і безбарвним, без видимих механічних включень. Розчин, що не відповідає вказаним вимогам або в якому виявлено осад, потрібно знищити.

Не слід застосовувати препарат, якщо він зберігався у пошкодженому контейнері.

### Діти.

Безпека та ефективність застосування флударабіну дітям не встановлені, тому не слід призначати препарат цій категорії пацієнтів.

### Передозування.

Застосування великих доз лікарського засобу супроводжувалося лейкоенцефалопатією, гострою токсичною лейкоенцефалопатією або оборотним синдромом задньої лейкоенцефалопатії. Симптоми можуть включати головний біль, нудоту і блювання, судоми, порушення зору, такі як втрата зору, зміна сенсоріума і фокальний неврологічний дефіцит. Додаткові ефекти можуть включати неврит зорового нерва, папіліт, сплутаність свідомості, сонливість, агітацію, паразез/квадрипарезис, спастичність м'язів, нетримання сечі.

Застосування великих доз препарату флударабін супроводжувалося необоротним токсичним ураженням центральної нервової системи, що спричиняло уповільнену сліпоту, кому та летальний наслідок.

Великі дози препарату можуть також призводити до появи тяжкої тромбоцитопенії та нейтропенії, обумовлених ураженням кісткового мозку.

Специфічний антидот флударабіну дотепер невідомий.

Лікування полягає у припиненні застосування препарату та проведенні підтримувальної терапії.

### Побічні реакції.

З огляду на досвід застосування флударабіну, найпоширенішими побічними реакціями є мієлосупресія (нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія), інфекційні захворювання, включаючи пневмонію, кашель, гарячку, втомлюваність, слабкість, нудоту, блювання та діарею. Іншими побічними реакціями, про які часто повідомляється, є застуда, набряки, нездужання, периферична невropатія, порушення зору, анорексія, мукозит, стоматит та висипання на шкірі. У пацієнтів, яких лікували флударабіном, траплялися випадки серйозних опортуністичних інфекцій. Повідомлялося про летальні наслідки при розвитку серйозних побічних реакцій.

Побічні реакції, які наведено нижче у таблиці, класифіковані за органами і системами та за частотою їх виникнення.

Системи та органи	Дуже часті (≥ 1/10)	Часті (≥ 1/100 – <1/10)	Нечасті (≥ 1/1000 – <1/100)	Поодинокі (≥ 1/10000 – <1/1000)	Частота невідома
Інфекційні та паразитарні захворювання	Інфекційні захворювання/ опортуністичні інфекції (такі як реактивація латентних вірусів, наприклад мультифокальна прогресуюча лейкоенцефалопатія, оперізувальний лишай ( <i>Herpes zoster</i> ), вірус			Лімфопроліферативні захворювання (асоційовані з вірусом Епштейна – Барр)	

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє



	Епштейна – Барр), пневмонія				
Доброякісні неоплазми, зляжкісні та невизначені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)		Мієлодис- пластичний синдром та гострий мієлоїдний лейкоз (що головним чином асоціюється з попередньою, супутньою або подаль- шою терапією алкілувальни- ми агентами, інгібіторами топоізомерази або променевою терапією)			
З боку кровоносної та лімфатичної систем	Нейтропенія, анемія, тромбоцито- пенія	Мієлосупре- сія			
З боку імунної системи			Аутоімунні захворюван- ня (включа- ючи ауто- імунну гемолітичну анемію, синдром Еванса, тромбоцито- пенічну пурпуру, набуту гемофілію, пухирчатку)		
Метаболічні та аліментарні порушення		Анорексія	Синдром лізису пухлини (включаючи ниркову недостат- ність, мета- болічний ацидоз, гіперкаліє-		

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

*Handwritten signature*



			мію, гіперурикемію, гіпокальціємію, гематурію, уратну кристалурію, гіперфосфатемію)		
З боку нервової системи		Периферична невропатія	Сплутаність свідомості	Кома, судоми, тривожне збудження	Крововилив у мозок. Лейкоенцефалопатія, гостра токсична лейкоенцефалопатія, синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії
З боку органів зору		Порушення зору		Сліпота, неврит зорового нерва, зорова невропатія	
З боку серцево-судинної системи				Серцева недостатність, аритмія	
З боку дихальної системи, торакальні та медіастинальні порушення	Кашель		Легенева токсичність (включаючи легневий фіброз, пневмоніт, диспное)		Легенева кровотеча
З боку шлунково-кишкового тракту	Блювання, діарея, нудота	Стоматит	Шлунково-кишкові кровотечі, зміни рівня ферментів підшлункової залози		
З боку печінки та жовчовивідних			Зміни рівня ферментів печінки		

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

реєстраційного досьє

*СМД*



шляхів					
З боку шкіри та підшкірних тканин		Висипання		Рак шкіри, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (типу Лайелла)	
З боку нирок та сечовивідних шляхів					Геморагічний цистит
Розлади загального характеру і стани, пов'язані з місцем введення	Гарячка, втома, слабкість	Набряки, мукозит, нездужання, застуда			

**Термін придатності.** 4 роки.

**Приготований розчин**

Стабільність хімічних та фізичних показників після розчинення (у воді для ін'єкцій, у 0,9 % розчині натрію хлориду, у 5 % розчині глюкози) була продемонстрована протягом 7 днів при температурі  $5 \pm 3$  °C та 8 годин при температурі 25 °C.

З мікробіологічної точки зору, препарат слід використовувати одразу ж після розведення. Якщо препарат не використовується одразу після розведення, відповідальність за умови та час зберігання препарату несе користувач. Час зберігання розведеного препарату не повинен перевищувати 24 годин при температурі від 2 до 8 °C або 8 годин при температурі 25 °C.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.  
Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 50 мг у флаконі; 1 флакон з порошком у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.** Сіндан Фарма С.Р.Л.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

бул. Іона Михалаче, 11, сектор 1, 011171, Бухарест, Румунія.

**Дата останнього перегляду.**

*текст узгоджено*  
*Снівек В.В. СМД 17.09.2019*

*УМ*

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось

*СМД*