

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ФЛУДАРАБІН
(FLUDARABINE PHOSPHATE)

Склад:

діюча речовина: fludarabine phosphate;
1 флакон містить флударабіну фосфат 50 мг;
допоміжні речовини: маніт (Е 421), натрію гідроксид.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій та ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Протипухлинні лікарські засоби. Структурні аналоги пурину. Флударабін. Код АТС L01В В05.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Терапію першого ряду флударабіном слід здійснювати тільки у пацієнтів з прогресуючим захворюванням, стадії III/IV за Rai (стадія С за Binet) або стадії I/II за Rai (стадія А/В за Binet), при яких пацієнт має симптоми, пов'язані із захворюванням, або ознаки прогресуючого захворювання.

Противоказання.

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

Ниркова недостатність із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв.

Декомпенсована гемолітична анемія.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Рекомендована доза становить 25 мг флударабіну на 1 м² 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 (див. також «Спосіб застосування»).

Необхідну дозу розчину (розрахована 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 в 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду та вводять протягом приблизно 30 хв.

Тривалість лікування залежить від переносимості препарату та ефективності лікування.

Пацієнтам з ХЛЛ флударабін слід застосовувати до досягнення максимальної відповіді на лікування (повна або часткова ремісія, яка зазвичай досягається через 6 циклів) та після цього слід припинити застосування препарату.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок

При застосуванні флударабіну пацієнтам з нирковою недостатністю дозу препарату слід коригувати. Якщо кліренс креатиніну перебуває в межах 30 - 70 мл/хв, дозу препарату слід

зменшити до 50 % і 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 з порушенням функції печінки

Немає жодних даних щодо застосування флударабіну пацієнтам з порушенням 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 флударабін цій категорії пацієнтів.

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

Спосіб застосування

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

Наполегливо рекомендується застосовувати флударабін тільки внутрішньовенно.

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

Розчинення

Для приготування розчину флударабіну 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, 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 ході клінічних досліджень препарат розводили в 100 мл або 125 мл 5 % розчину декстрази або 0,9 % розчину натрію хлориду.

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.

Побічні реакції.

З огляду на досвід застосування флударабіну, найбільш поширеними 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 невропатія, порушення зору, анорексія, мукозит, стоматит та висипання на шкірі. У пацієнтів, яких лікували флударабіном, траплялися випадки серйозних опортуністичних інфекцій. Повідомлялося про летальні наслідки розвитку серйозних побічних реакцій.

Побічні реакції, інформацію про які наведено нижче у таблиці 1, класифіковані за органами і системами та за частотою їх виникнення.

Таблиця 1

Системи та органи	Дуже часті (≥ 1/10)	Часті (≥ 1/100 - <1/10)	Нечасті (≥ 1/1000 - <1/100)	Поодинокі (≥ 1/10000 - <1/1000)	Невідома частота
<i>Інфекційні та паразитарні захворювання</i>	Інфекційні захворювання/ опортуністичні інфекції (такі як реактивація латентних вірусів, наприклад мультифокальна прогресуюча лейкоенцефалопатія, оперізувальний лишай (Herpes zoster), вірус Епштейна-Барра), пневмонія			Лімфопроліферативні захворювання (асоційовані з вірусом Епштейна-Барра)	
<i>Доброякісні неоплазми, злоякісні та невизначені новоутворення (включаючи кістки та поліпи)</i>		Мієлодиспластичний синдром та гострий мієлоїдний лейкоз (що головним чином асоціюється з попередньою, супутньою або подальшою терапією алкілюючими агентами, інгібіторами топоізомерази або променевою терапією)			
<i>Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем</i>	Нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія	Мієлосупресія			
<i>Порушення з боку імунної системи</i>			Аутоімунні захворювання (включаючи аутоімунну		

			гемолітичну анемію, синдром Еванса, тромбоцитопенічну пурпуру, набуту гемофілію, пухирчатку)		
<i>Метаболічні та аліментарні порушення</i>		Анорексія	Синдром лізису пухлини (включаючи ниркову недостатність, метаболічний ацидоз, гіперкаліємію, гіперурикемію, гіпокальціємію, гематурію, уратну кристалурію, гіперфосфатемію)		
<i>Порушення з боку нервової системи</i>		Периферична невропатія	Сплутаність свідомості	Кома, судоми, тривожне збудження	Крововилив у мозок
<i>Порушення з боку органів зору</i>		Порушення зору		Сліпота, неврит зорового нерва, зорова невропатія	
<i>Порушення з боку серцево-судинної системи</i>				Серцева недостатність, аритмія	
<i>Порушення з боку дихальної системи, торакальні та</i>	Кашель		Легенева токсичність (включаючи легеневий фіброз,		Легенева кровотеча

<i>медіастинальні порушення</i>			пневмоніт, диспное)		
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>	Блювання, діарея, нудота	Стоматит	Шлунково-кишкові кровотечі, зміни рівня ферментів підшлункової залози		
<i>Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів</i>			Зміни рівня ферментів печінки		
<i>Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин</i>		Висипання		Рак шкіри, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (типу Лайєлла)	
<i>Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів</i>					Геморагічний цистит
<i>Розлади загального характеру і стани, пов'язані з місцем введення</i>	Гарячка, втома, слабкість	Набряки, мукозит, нездужання, застуда			

Для назви конкретного побічного явища наводиться найбільш відповідний MedDRA термін. Синоніми або пов'язані стани не наводяться, але їх слід також брати до уваги. Наведення терміну побічного явища, пов'язаного із застосуванням препарату, базується на MedDRA, версія 12.0. У межах кожної групи побічні реакції представлені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості.

Передозування.

Застосування великих доз флударабіну супроводжувалися необоротним токсичним ураженням центральної нервової системи, що спричиняло уповільнену сліпоту, кому та смерть. Великі дози препарату можуть також призводити до появи тяжкої тромбоцитопенії та нейтропенії, обумовлених ураженням кісткового мозку.

Специфічний антидот флударабіну дотепер невідомий.

Лікування полягає в припиненні застосування препарату та проведенні підтримуючої терапії.

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 здійснювались на щурах, продемонстрували проходження флударабіну та/або 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»).

Наявна дуже обмежена кількість даних щодо застосування флударабіну вагітним у першому триместрі вагітності.

Флударабін не слід застосовувати під час вагітності без вагомих підстав для такого лікування (наприклад ситуації, що становлять загрозу для життя, відсутність альтернативної безпечнішої терапії без зниження терапевтичного ефекту, відсутність можливості обійтися без лікування). Флударабін може негативно впливати на плід. Лікар може розглядати питання про застосування даного препарату тільки у разі, якщо очікувана користь від такого лікування перевищує потенційний ризик для плода.

Період годування груддю

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

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

Через можливість виникнення серйозних побічних реакцій у новонароджених, які знаходяться на грудному вигодовуванні, даний препарат протипоказаний до застосування жінкам, які годують груддю (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

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

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 застережних заходів для гарантії захисту працівника та його оточення.

Приготування розчинів потенційно токсичних речовин повинен здійснювати досвідчений спеціаліст, обізнаний із питаннями застосування цих лікарських засобів, з дотриманням умов, що гарантують захист навколишнього середовища та насамперед персоналу, який працює з цими лікарськими засобами. Необхідна наявність спеціально призначеної ділянки для здійснення підготовчих операцій. У відведеній для цього ділянці заборонено палити, вживати їжу або напої. Персонал повинен бути забезпечений відповідними захисними засобами, наприклад стерильними одноразовими рукавичками, контейнерами та пакетами для збору відходів.

Особлива обережність необхідна при контакті з екскрементами та блювотними масами хворого. Слід попередити вагітних про необхідність уникнення роботи з потенційно токсичними речовинами.

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

При потрапленні флударабіну або приготованого розчину для інфузій або ін'єкцій на шкіру або слизові оболонки слід негайно та ретельно промити водою з милом уражену ділянку.

Утилізація.

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

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) і для 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 потребує ретельного моніторингу гематологічних показників.

Флударабіну є сильнодіючим протипухлинним засобом із потенційно можливими вираженими токсичними побічними реакціями. Пацієнтів, які лікуються препаратом флударабіну, 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 спричинило панцитопенію, яка інколи призводила до летального наслідку. Тривалість клінічно значних епізодів цитопенії у випадках, про які повідомлялося, становила від 2 місяців до 1 року. Дані 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 бути обережним при розгляді 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 (див. розділ «Побічні реакції») під час або після лікування флударабіном. У більшості пацієнтів, у яких розвинулася гемолітична анемія, після провокаційної проби флударабіном спостерігався рецидив гемолітичного процесу. Пацієнтам, яким застосовували флударабін, необхідно проводити ретельний моніторинг ознак гемолізу.

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

Нейротоксичність.

Вплив тривалого застосування флударабіну 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 флударабін супроводжувалося серйозними неврологічними ефектами, включаючи сліпоту, кому та смерть. 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/м²/день 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) (див. розділ «Побічні реакції»).

Постмаркетинговий досвід застосування препарату свідчить про випадки нейротоксичності, що траплялися раніше чи пізніше випадків, зареєстрованих під час клінічних досліджень.

Вагітність.

Жінкам слід уникати вагітності під час здійснення терапії флударабіном (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Фармакологічні властивості»).

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

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»).

Синдром лізису пухлини.

Повідомлялося про синдром лізису пухлини у ХЛЛ-пацієнтів із великою масою пухлини. Оскільки застосування флударабіну 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 імункомпетентних лімфоцитів на організм «хазяїна») спостерігалася після переливання неопроміненої крові пацієнтам, яких лікують 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 погіршення або раптове загострення вже існуючих уражень раку шкіри, а також про вперше виявлений рак шкіри у деяких пацієнтів під час або після лікування флударабіном.

Ослаблений стан здоров'я.

Пацієнтам з ослабленим станом здоров'я необхідно призначати 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), імунodefіцитом або з опортуністичною інфекцією в анамнезі.

Порушення функції нирок.

Загальний кліренс основного метаболіту плазми 2-Ф-ара-А з організму корелює з кліренсом креатиніну, що свідчить про важливість ниркового шляху екскреції для виведення даної сполуки. У пацієнтів зі зниженою функцією нирок спостерігався більший загальний вплив на організм (AUC 2Ф-ара-А). Існує обмежена кількість клінічних даних щодо пацієнтів з порушенням 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 в межах 30-70 мл/хв) дозу препарату слід зменшити до 50 % і здійснювати ретельний моніторинг стану пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Лікування флударабіном фосфатом протипоказане, якщо кліренс креатиніну становить < 30 мл/хв (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти літнього віку.

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

У пацієнтів віком від 65 років слід вимірювати кліренс креатиніну до початку лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та підрозділ «Порушенням функції нирок» цього розділу).

Щеплення.

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

Повторне лікування після початкового лікування флударабіном.

Слід уникати переходу від початкової терапії флударабіном на лікування хлорамбуцилом у разі відсутності відповіді на терапію флударабіном, оскільки більшість пацієнтів, які були

резистентними до лікування флударабіном, продемонстрували також резистентність до терапії хлорамбуцилом.

Допоміжні речовини

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У ході 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 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 Ага-СТР (активного метаболіту цитарабіну) в лейкозних клітинах. Вплив на концентрацію Ага-С у плазмі та швидкість елімінації Ага-СТР не відзначалось.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Флударабін містить флударабіну фосфат, водорозчинний фторований нуклеотидний аналог противірусного засобу відарабіну, 9-β-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 три- фосфату, 2Ф-ара-АТФ. Було показано, що цей метаболіт інгібує рибонуклеотидредуктазу, ДНК-полімеразу, α-, δ- та ε-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-й фазі дослідження, яке здійснювалося із залученням пацієнтів з раніше не лікованим В-клітинним хронічним лімфолейкозом, у якому порівнювалося лікування флударабіном з лікуванням хлорамбуцилом (40 мг/м² 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 флударабіном 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 з 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 повідомляли про розвиток токсичних реакцій, був порівняним з таким у пацієнтів, яких лікували флударабіном (89,7 %), та пацієнтів, яких лікували із застосуванням хлорамбуцилу (89,9 %). Годі як різниця у загальному відсотку гематологічної токсичності не була суттєвою між двома групами,

у значно більшого відсотка пацієнтів, яким застосовували флударабін, виникла токсичність лейкоцитів ($p=0,0054$) та лімфоцитів ($p=0,0240$), ніж у пацієнтів з групи, де застосовували хлорамбуцил. Відсоток пацієнтів, у яких виникли такі побічні реакції, як нудота, блювання та діарея, був значно нижчим у групі, де застосовували 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 з групи, де застосовували флударабін, порівняно з групою, де застосовували хлорамбуцил.

У пацієнтів, які з самого початку добре реагували на лікування флударабіном, існує ймовірність повторної гарної реакції на монотерапію флударабіном.

У ході рандомізованого дослідження флударабіну порівняно з циклофосфамідом, адриаміцином та преднізоном (ЦАП) із залученням 208 пацієнтів із ХЛЛ 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 флударабіну порівняно з ЦАП (45 % vs. 26 % та 13 % vs. 6 % відповідно); тривалість відповіді на лікування та загальний показник виживання були подібними при застосуванні флударабіну та ЦАП. У межах передбаченого періоду лікування, що становив 6 місяців, кількість смертельних 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 флударабіну 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 (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 гемопоезу через цитотоксичність флударабіну.

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 мг на м², ХЛЛ пацієнтам 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 з 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 з 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 ± 40 мл/хв/м² ($2,2 \pm 1,2$ мл/хв/кг) та середнє значення об'єму розподілу, що дорівнює 83 ± 55 л/м² ($2,4 \pm 1,6$ л/кг).

Дані показують високу індивідуальну варіабельність. Після внутрішньовенного та перорального застосування флударабіну рівень 2Ф-ара-А в плазмі та площі під кривими залежності рівня в плазмі від часу збільшуються лінійно разом із дозою, тоді як періоди напіввиведення, кліренс із плазми та

об'єми розподілу залишаються постійними незалежно від дози, що свідчить про лінійний характер залежності від дози.

Після перорального застосування флударабіну максимальні рівні 2Ф-ара-А в плазмі досягають приблизно 20-30 % від відповідних внутрішньовенних рівнів наприкінці інфузії та зберігаються протягом 1-2 годин після застосування. Середня системна доступність 2Ф-ара-А знаходиться в межах від 50 % до 60 % після одноразової та повторних доз та є подібною після застосування розчину чи таблетки з негайним вивільненням. Після перорального застосування 2Ф-ара-АМФ під час вживання їжі спостерігалось незначне збільшення (<10 %) системної доступності (AUC), незначне зниження максимальних рівнів 2Ф-ара-А у плазмі (C_{max}) та затримка у досягненні C_{max} ; кінцеві періоди напіввиведення не змінилися.

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 з порушенням 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 в 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 часом напіввиведення, що дорівнює 15 і 23 години.

Доклінічні дані з безпеки.

Системна токсичність

При здійсненні досліджень гострої токсичності застосування одноразових доз флударабіну, які вдвічі перевищували терапевтичну дозу, призводило до появи симптомів тяжкої інтоксикації або летальних випадків. Як й очікувалося при застосуванні цитотоксичної сполуки, застосування даного 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 також продемонстрували очікувані реакції зі швидкою проліферацією тканин при застосуванні дози, що перевищувала порогову дозу. Тяжкість морфологічних проявів посилювалася з рівнями дози та тривалістю застосування, й зміни, які спостерігалися, загалом розглядалися як оборотні. В принципі, наявний 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»).

Ембріотоксичність

Результати досліджень ембріотоксичності при внутрішньовенному введенні тваринам показали ембріолетальну та тератогенну дію флударабіну, 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 флударабіну 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 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, але він виявився негативним у ході досліджень мутації генів, а також у тесті домінантних леталей у мишей-самців. Таким чином, мутагенна дія була продемонстрована у соматичних клітинах, але не виявлена у статевих клітинах.

Відома активність флударабіну на ДНК-рівні та результати досліджень на мутагенність лежать в основі підозри онкогенності 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 флударабіном можна верифікувати (перевірити) виключно шляхом епідеміологічних даних.

Місцева переносимість

Відповідно до результатів, отриманих у ході досліджень на тваринах з внутрішньовенним введенням флударабіну, 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/мл, не спостерігалось.

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок або маса білого кольору.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 °С до 8 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Приготований розчин

Стабільність хімічних та фізичних показників після розчинення була продемонстрована протягом 7 днів при температурі від 4 °С.

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

Категорія відпуску. За рецептом.