

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
15.02.17№ 171
Реєстраційне посвідчення
№UA/15801/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФЛУДАМЕДА
(FLUDAMEDA)

Склад:

діюча речовина: флударабіну фосфат;

1 мл концентрату містить 25 мг флударабіну фосфату;

допоміжні речовини: натрію гідрофосфат дигідрат, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для ін'єкцій або інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або світло-жовтого кольору розчин, вільний від видимих часток.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги пурину. Код АТХ L01B B05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Флудамеда містить флударабіну фосфат, водорозчинний фторований нуклеотидний аналог противірусного засобу відарабіну, 9- β -D-арабінофуранозиладеніну (ара-А), що є відносно стійким до дезамінування аденозин дезаміназою.

Флударабіну фосфат швидко дефосфорилується до 2-фтор-ара-А, який поглинається клітинами та потім усередині клітин фосфорилується дезоксицитидинкіназою до активного трифосфату, 2-фтор-ара-АТФ. Було показано, що цей метаболіт інгібує рибонуклеотидредуктазу, ДНК-полімераза, 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 2-фтор-ара-АТФ усе ще залишаються нез'ясованими, вважається, що дія на ДНК, РНК та синтез білка сприяє інгібуванню росту клітин та інгібування синтезу ДНК є домінуючим фактором у цьому процесі. Крім того, дослідження *in vitro* продемонстрували, що дія 2-фтор-ара-А на ХЛЛ лімфоцити (тут і далі по тексту ХЛЛ – хронічний В-клітинний лімфолейкоз) спричиняє масштабну фрагментацію ДНК та збільшує частку загиблих через апоптоз клітин.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні параметри флударабіну (2-фтор-ара-А) у плазмі та сечі

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

Не встановлено будь-якої чіткої кореляції між фармакокінетикою 2-фтор-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 фосфату.

Розподіл та метаболізм

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

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

Після здійснення інфузії одноразової дози 2-фтор-ара-АМФ, що становила 25 мг/м², пацієнтам з ХЛЛ протягом 30 хв середнє значення максимальної концентрації 2-фтор-ара-А у плазмі крові становило 3,5-3,7 мкМ наприкінці інфузії. Відповідні рівні 2-фтор-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 2-фтор-ара-А у плазмі крові збільшуються приблизно вдвічі. Накопичення 2-фтор-ара-А через кілька 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.

Середня швидкість загального кліренсу з плазми становить 79±40 мл/хв/м² (2,2±1,2 мл/хв/кг), середнє значення об'єму розподілу – 83±55 л/м² (2,4±1,6 л/кг).

Дані показали високу індивідуальну варіабельність. Після внутрішньовенного та перорального застосування флударабіну фосфату рівень 2-фтор-ара-А у плазмі крові та площа під кривою залежності рівня у плазмі від часу 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 максимальні рівні 2-фтор-ара-А у плазмі досягають приблизно 20-30 % відповідних рівнів наприкінці інфузії при внутрішньовенному введенні та зберігаються протягом 1-2 годин після застосування. Середня системна доступність 2-фтор-ара-А знаходиться у межах від 50-60 % після одноразової та повторних доз та є подібною після застосування розчину чи таблетки з негайним вивільненням. Після перорального застосування 2-фтор-ара-АМФ під час вживання їжі спостерігалися незначнє збільшення (<10 %) системної доступності (AUC), незначнє зниження максимального рівня 2-фтор-ара-А у плазмі (C_{max}) та затримка у досягненні C_{max}; кінцевий період напіввиведення не змінився.

Виведення з організму

Виведення 2-фтор-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-2-фтор-ара-АМФ вказують на повне виведення радіоактивно мічених речовин із сечею.

Особливості у деяких пацієнтах

В осіб із 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 2-фтор-ара-А з білками.

Фармакокінетичні параметри флударабіну трифосфату у клітині

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування хронічного В-клітинного лімфолейкозу (ХЛЛ) у пацієнтів з достатніми резервами кісткового мозку.

Терапію першої лінії із застосуванням флударабіну фосфату слід здійснювати тільки у пацієнтів із прогресуючим захворюванням, III/IV стадії за класифікацією Райя (стадія С за Біне), або I/II стадії за класифікацією Райя (стадія А/В за Біне), при яких пацієнт має симптоми, пов'язані із захворюванням, або ознаки прогресуючого захворювання.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до флударабіну або до будь-якого компонента препарату.
- Виражені порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Декомпенсована гемолітична анемія.

Особливі заходи безпеки.

Розводити Флудамеду необхідно в асептичних умовах у спеціально відведеному приміщенні. Цим повинен займатися підготовлений персонал.

При маніпуляціях і приготуванні розчинів препарату необхідно дотримуватися правил поводження з цитотоксичними речовинами. Необхідно вжити заходів, аби розчин флударабіну фосфату не потрапив на шкіру і слизові оболонки, зокрема користуватися одноразовими рукавичками і захисними окулярами. Якщо препарат усе ж таки потрапив на шкіру або слизові оболонки, уражену ділянку слід ретельно промити водою з милом. Якщо препарат потрапив в очі, треба ретельно промити їх великою кількістю води. Необхідно уникати вдихання парів препарату.

Вагітні медичні працівники не повинні працювати з препаратом.

Флакони з лікарським засобом призначений тільки для однократного використання.

Усі відходи, включаючи залишки препарату, слід утилізувати відповідно до місцевих вимог та знищувати шляхом високотемпературного спалювання.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосування флударабіну фосфату у поєднанні з пентостатином (дезоксикоформіцином) для лікування рефрактерного хронічного лімфолейкозу часто призводило до летального наслідку через високу легеневу токсичність. Тому не рекомендується призначати флударабіну фосфат у комбінації з пентостатином.

Дипіридамом та інші інгібітори захоплення аденозину можуть знижувати терапевтичну ефективність флударабіну фосфату.

При комбінованій хіміотерапії флударабіну фосфатом і цитарабіном хворих на хронічний лімфолейкоз і гострий мієлоїдний лейкоз спостерігалася фармакокінетична взаємодія. На ракових клітинних лініях виявлено підвищення внутрішньоклітинних рівнів арабінозилцитидинтрифосфату (ара-ЦТФ) у лейкозних клітинах у разі введення цитарабіну після флударабіну фосфату. Це стосується як максимальної внутрішньоклітинної концентрації, так і загальної внутрішньоклітинної експозиції (AUC). Концентрація цитарабіну у плазмі крові і швидкість елімінації ара-ЦТФ при цьому не змінюються.

Особливості застосування.

Мієлосупресія.

Повідомлялося про мієлосупресію тяжкого ступеня, особливо анемію, тромбоцитопенію та нейтропенію, у пацієнтів, яких лікували флударабіном. У дослідженні I фази, що проводилося з участю пацієнтів із солідними пухлинами, середній час досягнення найнижчої кількості гранулоцитів становив 13 днів (від 3 до 25 днів) і для тромбоцитів – 16 днів (від 2 до 32 днів). Більшість пацієнтів мали гематологічні порушення до початку лікування, внаслідок хвороби або внаслідок попереднього лікування, яке спричинило мієлосупресію. Може спостерігатися кумулятивна мієлосупресія. Хоча мієлосупресія, спричинена

хіміотерапією, часто є оборотною, введення флударабіну фосфату вимагає ретельного гематологічного моніторингу.

Флударабін є сильнодіючим протипухлинним засобом із потенційно можливою вираженою токсичною побічною реакцією. Пацієнтів, які лікуються флударабіном, необхідно ретельно обстежувати для виявлення ознак гематологічної та негематологічної токсичності. Для виявлення розвитку анемії, нейтропенії та тромбоцитопенії рекомендується періодично проводити загальний аналіз периферичної крові. Повідомлялося про декілька випадків гіпоплазії або аплазії кісткового мозку у дорослих, що спричиняло панцитопенію, яка інколи призводила до летального наслідку. Тривалість клінічно значущих епізодів цитопенії у зареєстрованих випадках становила від 2 місяців до 1 року. Дані епізоди спостерігалися як у пацієнтів, які попередньо отримували лікування, так і в тих, хто раніше не лікувався.

Як і при застосуванні інших цитотоксичних препаратів, слід бути обережним при розгляді питання про подальше взяття зразків гемопоетичних стовбурових клітин.

Аутоімунні явища.

Повідомлялося, що незалежно від будь-яких аутоімунних процесів в анамнезі або стану реакції Кумбса під час або після лікування флударабіном можуть виникати аутоімунні явища, що становлять загрозу для життя та іноді мають летальний наслідок (наприклад аутоімунна гемолітична анемія, аутоімунна тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура, пухирчатка, синдром Еванса). У більшості пацієнтів, у яких розвинулася гемолітична анемія, після провокаційної проби флударабіном розвивався рецидив гемолітичного процесу.

Пацієнтам, які отримують курс лікування флударабіном, необхідно проводити ретельний моніторинг для виявлення ознак гемолізу. У разі його виявлення рекомендується припинити лікування. У разі виникнення аутоімунної гемолітичної анемії найпоширенішими лікувальними заходами є переливання крові (опроміненої, див. нижче) та застосування глюкокортикоїдних препаратів.

Нейротоксичність.

Вплив тривалого прийому флударабіну на центральну нервову систему невідомий. Проте під час деяких досліджень пацієнти витримували рекомендовану дозу протягом відносно тривалих періодів лікування (до 26 курсів лікування). Пацієнтів необхідно ретельно обстежувати для виявлення ознак неврологічної побічної дії.

При застосуванні високих доз під час досліджень із введенням різних доз пацієнтам із гострим лейкозом лікування флударабіном супроводжувалося серйозними неврологічними побічними реакціями, включаючи сліпоту, кому та летальний наслідок. Симптоми з'являлися через 21-60 днів від моменту отримання останньої дози. Таке тяжке ураження центральної нервової системи виникло у 36 % пацієнтів, яким вводили внутрішньовенно дози, що приблизно у чотири рази перевищували (96 мг/м²/день протягом 5-7 днів) дозу, рекомендовану для лікування. У пацієнтів, яким вводили дози препарату, рекомендовані для лікування ХЛЛ, тяжкі токсичні ураження центральної нервової системи траплялися рідко (кома, судоми і тривожне збудження) або були нечастими (сплутаність свідомості).

Під час постмаркетингового застосування препарату повідомлялося про випадки нейротоксичності, що траплялися у інший період (раніше або пізніше), ніж випадки нейротоксичності, зареєстровані під час клінічних досліджень.

Синдром лізису пухлини.

Повідомлялося про синдром лізису пухлини у пацієнтів із великою пухлинною масою. Оскільки застосування флударабіну може спричинити таку реакцію вже на першому тижні лікування, необхідно вживати запобіжних заходів при лікуванні пацієнтів із ризиком розвитку цього ускладнення, і 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 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 тимчасове погіршення або рецидив раку шкіри у декількох пацієнтів з таким діагнозом під час або після лікування флударабіном.

Ослаблений стан здоров'я.

Пацієнтам з ослабленим станом здоров'я необхідно призначати флударабін з обережністю та після ретельного аналізу співвідношення ризик/користь. Це особливо стосується пацієнтів із серйозними порушеннями функції кісткового мозку (тромбоцитопенія, анемія та/або гранулоцитопенія), імунодефіцитом або із захворюванням, спричиненим умовно-патогенною інфекцією, в анамнезі.

Знижена функція нирок.

Загальний кліренс основного метаболіту плазми 2-фтор-ара-А в організмі корелює із кліренсом креатиніну, що свідчить про важливість ниркового шляху екскреції для виведення цієї сполуки. Пацієнти зі зниженою функцією нирок становили в цьому розумінні групу ризику (AUC 2-фтор-ара-А). Існує обмежена кількість клінічних даних щодо пацієнтів зі зниженою функцією нирок (кліренс креатиніну < 70 мл/хв).

Пацієнтам із нирковою недостатністю необхідно вводити флударабін з обережністю. Пацієнтам із нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну перебуває в межах 30-70 мл/хв) дозу препарату слід зменшити до 50% і для оцінки токсичності необхідно проводити ретельний гематологічний моніторинг. Лікування флударабіном протипоказане, якщо кліренс креатиніну становить < 30 мл/хв.

Знижена функція печінки.

Пацієнтам із печінковою недостатністю необхідно вводити флударабін з обережністю з огляду на можливу гепатотоксичність. Флударабін можна застосовувати, якщо очікувана користь перевищує потенційний ризик. Слід уважно спостерігати за станом хворих та коригувати дозу або взагалі припиняти застосування препарату при появі ознак токсичного ураження печінки.

Пацієнти літнього віку.

Оскільки дані щодо застосування флударабіну для лікування пацієнтів літнього віку (від 75 років) обмежені, необхідно обережно підходити до лікування таких пацієнтів.

Хворим віком від 65 років слід контролювати рівень креатиніну ще до початку лікування (див. «Знижена функція печінки» та розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вагітність.

Слід уникати вагітності під час лікування флударабіном (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Жінок репродуктивного віку необхідно проінформувати про потенційний ризик препарату для плода.

Контрацепція.

Жінки або чоловіки репродуктивного віку обов'язково повинні застосовувати протизаплідні засоби під час лікування та протягом не менше 6 місяців після його припинення.

Щеплення.

Необхідно уникати щеплення живими вакцинами під час та після лікування флударабіном.

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 стійкими до флударабіну, продемонстрували також стійкість до терапії хлорамбуцилом.

Допоміжні речовини.

Даний лікарський засіб містить менш ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на мілілітр, тобто практично не містить натрію.

Особливості застосування після розведення. Продемонстрована хімічна і фізична стабільність у ході застосування приготованого розчину для ін'єкцій або інфузій.

Зберігання	Середовище	Концентрація	Стабільність упродовж
Мішок (не з	0,9 % натрію	0,3-6 мг/мл	5 днів у холодильнику (2-8 °C) або

ПВХ)	хлорид		при кімнатній температурі/світлі
	5% глюкоза	0,3-6 мг/мл	5 днів у холодильнику (2-8 °С) або при кімнатній температурі/світлі
Скляний флакон	0,9 % натрію хлорид	0,3-6 мг/мл	5 днів у холодильнику (2-8 °С) або при кімнатній температурі/світлі
	5% глюкоза	0,3 мг/мл	5 днів у холодильнику (2-8 °С) або при кімнатній температурі/світлі
		6 мг/мл	5 днів у холодильнику (2-8 °С) або 3 дні при кімнатній температурі/світлі

З мікробіологічної точки зору розчин слід вводити негайно. Якщо розчин не вводиться негайно, відповідальність за тривалість і умови зберігання готового до застосування розчину несе користувач. У нормі розчин повинен зберігатися не довше 24 годин при температурі 2-8 °С, якщо тільки розведення розчину не відбувається під контролем у суворо асептичних умовах.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дані доклінічних досліджень на щурах продемонстрували проходження флударабіну фосфату та/або метаболітів через плацентарний бар'єр. Результати досліджень ембріотоксичності у щурів та кролів при внутрішньовенному застосуванні вказують на ембріотоксичну та/або тератогенну дію препарату, що свідчить про значний ризик для людини при застосуванні рекомендованих терапевтичних доз.

Досвід застосування флударабіну жінкам у I триместрі вагітності обмежений. Флударабін не слід застосовувати у період 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). Препарат може негативно впливати на плід. Лікар може розглядати питання про можливість його застосування тільки у разі, якщо потенційна користь від такого лікування перевищує потенційний ризик для плода.

Як чоловікам, так і жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування і впродовж 6 місяців після лікування.

Жінок репродуктивного віку необхідно проінформувати про потенційний ризик препарату для плода.

Годування груддю.

Невідомо, чи проникає флударабін у грудне молоко. Проте дані доклінічних досліджень свідчать, що флударабіну фосфат та/або метаболіти проникають із материнської крові в грудне молоко. Оскільки існує потенційний ризик тяжких побічних реакцій у дітей, які одержують грудне молоко, то годування груддю в період лікування флударабіну фосфатом протипоказано.

Фертильність.

Не існує даних про вплив флударабіну на фертильність у людини. У дослідженнях на тваринах показано, що флударабін негативно впливає на репродуктивну систему самців.

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

Деякі побічні ефекти препарату, такі як підвищена втомлюваність, слабкість, розлади зору, сплутаність свідомості, ажитація та судоми, можуть знижувати здатність керувати автотранспортом або займатися потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Призначає лікарський засіб кваліфікований лікар, який має досвід проведення протипухлинної терапії.

Препарат необхідно вводити лише внутрішньовенно. Хоча не повідомлялося про місцеві реакції при паравенозному введенні флударабіну фосфату, проте необхідно вжити заходів для запобігання екстравазації.

Слід застосовувати тільки прозорий безбарвний розчин без механічних включень. Не слід застосовувати препарат у випадку, якщо флакон з лікарським засобом, захисний алюмінієвий ковпачок ковпачок або пробка мають пошкодження.

Дорослі.

Рекомендована доза флударабіну фосфату становить 25 мг/м² площі поверхні тіла на добу. Препарат вводити внутрішньовенно щодня протягом 5 днів поспіль кожні 28 днів.

Необхідну кількість препарату (розраховану за площею поверхні тіла пацієнта) набрати у шприц. У разі введення шляхом внутрішньовенної струминної ін'єкції концентрат у шприці розводити 10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Альтернативно препарат можна розвести 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду і ввести шляхом внутрішньовенної інфузії протягом приблизно 30 хвилин.

Тривалість лікування залежить від переносимості препарату та перебігу хвороби.

Рекомендується застосовувати флударабін до досягнення максимальної відповіді на терапію (зазвичай потрібно 6 курсів), після чого препарат слід відмінити.

Пацієнти літнього віку.

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

У пацієнтів віком від 65 років слід контролювати кліренс креатиніну в крові.

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

Не існує даних щодо застосування флударабіну фосфату для лікування пацієнтів з порушеннями функції печінки. Призначати препарат таким хворим слід з обережністю і лише у випадках, коли очікувана користь від лікування переважає потенційний ризик. Стан таких пацієнтів слід ретельно контролювати щодо надмірної токсичності та здійснювати корекцію доз з урахуванням токсичності або відповідно припинити введення лікарського засобу.

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

Загальний кліренс принципового плазмового метаболіту 2-фтор-ара-А показує кореляцію з кліренсом креатиніну, що вказує на важливість ниркового шляху виведення для елімінації сполуки. Пацієнти зі зниженою функцією нирок виявили підвищену загальну експозицію в організмі (ОПК 2-фтор-ара-А). Існують обмежені дані про пацієнтів із недостатністю ниркової функції (кліренс креатиніну нижче 70 мл/хв) Якщо існує клінічна підозра існування ниркової недостатності або пацієнтам більше 70 років, слід вимірювати кліренс креатиніну. Якщо кліренс креатиніну становить 30-70 мл/хв, дози флударабіну фосфату необхідно знижувати на 50% і ретельно контролювати гематологічні показники для своєчасного виявлення токсичних ефектів. При кліренсі креатиніну нижче 30 мл/хв лікування флударабіну фосфатом протипоказане.

Діти.

Безпека та ефективність застосування флударабіну фосфату дітям не встановлені, тому пацієнтам цієї вікової категорії препарат не слід призначати.

Передозування.

Високі дози флударабіну фосфату супроводжуються необоротною токсичністю з боку центральної нервової системи, яка характеризується відстроченою сліпотю, комою і летальним наслідком. Високі дози також супроводжуються тяжкою формою тромбоцитопенії і нейтропенії внаслідок пригнічення кісткового мозку.

Лікування.

Специфічного антидоту не існує. Лікування передозування включає припинення введення даного лікарського засобу та підтримуючу терапію.

Побічні реакції.

Найпоширенішими побічними ефектами є мієлосупресія (нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія), інфекційні захворювання, включаючи пневмонію, кашель, гарячку, підвищену втомлюваність, слабкість, нудоту, блювання та діарею. Іншими ефектами, про які часто повідомляється, є стоматит, нездужання, анорексія, набряки, озноб, периферична невропатія, розлади зору, запалення слизових оболонок та шкірні висипання. Тяжкі умовно-патогенні інфекції спостерігалися у пацієнтів, які отримували флударабін. Зареєстровані летальні випадки внаслідок розвитку тяжких побічних ефектів.

З боку системи крові та лімфатичної системи: нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, мієлосупресія.

Інфекції та інвазії: інфекційні захворювання/опортуністичні інфекції (такі як реактивація латентних вірусів, наприклад оперізувальний лишай, вірус Епштейна-Барр та мультифокальна прогресуюча лейкоенцефалопатія), пневмонія, лімфопроліферативні захворювання, асоційовані з вірусом Епштейна-Барр.

З боку імунної систем: аутоімунні реакції (зокрема аутоімунна гемолітична анемія, синдром Еванса, тромбоцитопенічна пурпура, набута гемофілія, пемфігус).

Метаболічні та аліментарні розлади: анорексія, синдром лізису пухлини (включаючи ниркову недостатність, метаболічний ацидоз, гіперкаліємію, гіпокальціємію, гіперурикемію, гематурію, уратну кристалурію, гіперфосфатемію).

З боку нервової системи: периферична нейропатія, сплутаність свідомості, кома, ажитація, судомні напади, крововиливи в мозок.

З боку органів зору: порушення зору, неврит зорового нерва, зорова нейропатія, сліпота.

З боку серцево-судинної системи: серцева недостатність, аритмія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння: кашель, легенева токсичність (включаючи задишку, фіброз та пневмоніт), легеневі крововиливи.

З боку травної системи: нудота, блювання, діарея, стоматит, шлунково-кишкові кровотечі, зміни рівнів панкреатичних ферментів.

Гепатобіліарні розлади: зміни рівнів печінкових ферментів.

З боку шкіри і підшкірних тканин: шкірні висипання, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), рак шкіри.

З боку нирок і сечовидільної системи: геморагічний цистит.

Загальні розлади та місцеві реакції: гарячка, підвищена втомлюваність, слабкість, мукозит, нездужання, озноб, набряки.

Доброякісні неоплазми, злоякісні та невизначені новоутворення (включаючи кісти та поліпи): мієлодиспластичний синдром та гострий мієлоїдний лейкоз (що головним чином асоціюється із попередньою, одночасною або подальшою терапією алкілюючими агентами, інгібіторами топоізомерази або променевою терапією).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі 2-8 °C та недоступному для дітей місці.

Несумісність. Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка. по 2 мл препарата у прозорих скляних флаконах закритих гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком з поліпропіленовим диском.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Актавіс Італі С.п.А.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Віа Пастер, 10, 20014, Нервіано (Мілан), Італія.

Дата останнього перегляду.

15.02.2017 p.