

13

ФЛУДАБІН 50
Ліофілізат для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення

№ VA/18214/01/01

N1560

від 08.07.2020 р

**Інформація про застосування лікарського засобу,
затверджена згідно з нормативними вимогами країни
Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган
якої керується високими стандартами якості, що
відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ,**

засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника.

Заявник: ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД



ЗГІДНО 3
ОРИГІНАЛОМ

220X142

OVERDOSAGE:

High doses of FLUDARABINE (see Warnings) have been associated with an irreversible central nervous system toxicity characterized by delayed blindness, coma and death. High doses are also associated with severe thrombocytopenia and neutropenia due to bone marrow suppression. There is no known specific antidote for FLUDARABINE overdose. Treatment consists of drug discontinuation and supportive therapy.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

Fludarabine Injection: The recommended adult dose of FLUDARABINE is 25 mg/m administered intravenously over a period of approximately 30 minutes daily for five consecutive days. Each 5 day course of treatment should commence every 28 days. Dosage may be decreased or delayed based on evidence of hematologic or nonhematologic toxicity. Physicians should consider delaying or discontinuing the drug if neurotoxicity occurs.

A number of clinical settings may predispose to increased toxicity from FLUDARABINE. These include advanced age, renal insufficiency, and bone marrow impairment. Such patients should be monitored closely for excessive toxicity and the dose modified accordingly.

The optimal duration of treatment has not been clearly established. It is recommended that three additional cycles of FLUDARABINE be administered following the achievement of a maximal response and then the drug should be discontinued.

RECONSTITUTION:

FLUDARABINE Injection should be prepared for parenteral use by aseptically adding Sterile Water for Injection USP. When reconstituted with 2 mL of Sterile Water for Injection, USP, the solid cake should fully dissolve; each mL of the resulting solution will contain 25 mg of fludarabine phosphate. In clinical studies, the product has been diluted in 100 cc or 125 cc of 5% Dextrose Injection USP or 0.9% Sodium Chloride USP.

Reconstituted FLUDARABINE contains no antimicrobial preservative and thus should be used within 8 hours of reconstitution. Care must be taken to assure the sterility of prepared solutions. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.

STORAGE:

FLUDARABINE 50 for Injection: Store below 30°C.

PRESENTATION

FLUDARABINE 50 for Injection: Each vial contains fludarabine phosphate for injection 50 mg.

Mfd in India by:

UNITED BIOTECH (P) LIMITED

Bagbania, Sector 10, Bagbania Road,

Dist. Sahibganj, Bihar, India

Dist. Sahibganj, Bihar, India



DBa-01-01

For the use of a Registered Medical Practitioner or a Laboratory or a Hospital



Fludarabine Phosphate for Injection USP (Lyophilized)

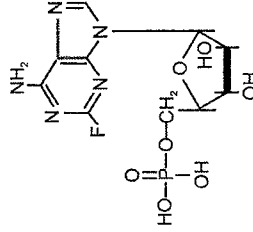
Composition:

Each vial contains:

Fludarabine Phosphate USP 50 mg
Excipients: q.s.

DESCRIPTION:

FLUDARABINE contains fludarabine phosphate, a fluorinated nucleotide analog of the antiviral agent vidarabine, 9-β-D-arabinofuranosyladenine (ara-A) that is relatively resistant to deamination by adenosine deaminase. The chemical name for fludarabine phosphate is 9H-Purin-6-amine, 2-fluoro-9-(β-D-phosphono-β-D-arabino-furanosyl) (2-fluoro-ara-AMP). The molecular formula of fludarabine phosphate is C₁₀H₁₃FN₅O₇P (MW 385.2) and the structure is:



ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY:

Fludarabine is a fluorinated analog of adenine that is relatively resistant to deamination by adenosine deaminase. Fludarabine phosphate is rapidly dephosphorylated to 2-fluoro-ara-A and then phosphorylated intracellularly by deoxycytidine kinase to the active 2-fluoro-ara-ATP. The antitumor activity of this metabolite is the result of inhibition of DNA synthesis via inhibition of ribonucleotide reductase and DNA polymerase.

Clinical pharmacology studies have focused on 2-fluoro-ara-A pharmacokinetics in plasma. After doses of fludarabine phosphate of 80 to 260 mg/m² and with sampling continuing for 30 hours, elimination of 2-fluoro-ara-A was characterized as triphasic with calculations of an initial half-life of 5.4 minutes, an intermediate half-life of 1.4 hours and a terminal half-life of 10.2 hours. Other studies, in which sampling was performed for up to 72 hours, gave comparable initial and intermediate half-lives, but revealed a 2-fluoro-ara-A terminal half-life of up to 31 hours.

INDICATIONS:

FLUDARABINE is indicated for the treatment of adult patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have not responded to or whose disease has progressed during treatment with at least one standard alkylating-agent containing regimen.

CONTRAINDICATIONS:

FLUDARABINE is contraindicated in those patients who are hypersensitive to this drug or its components.

WARNINGS:

There are clear dose dependent toxic effects seen with FLUDARABINE. Dose levels approximately 4 times greater (96 mg/m²/day for 5 to 7 days) than that recommended for CLL (25 mg/m²/day for 5 days) were associated with a syndrome characterized by delayed blindness, coma and death. Symptoms appeared from 21 to 60 days following the last dose. Thirteen of 36 patients (36%) who received FLUDARABINE at high doses (96 mg/m²/day for 5 to 7 days) developed this severe neurotoxicity. This syndrome has been reported rarely in patients treated with doses in the range of the recommended CLL dose of 25 mg/m²/day for 5 days every 28 days. The effect of chronic administration of FLUDARABINE on the central nervous system is unknown, however, patients have received the recommended dose for up to 15 courses of therapy.

Severe bone marrow suppression, notably anemia, thrombocytopenia and neutropenia, has been reported in patients treated with FLUDARABINE. In a Phase I study in adult solid tumor patients, the median time to nadir counts was 13 days (range, 3-25 days) for granulocytes and 16 days (range, 2-32) for platelets. Most patients had hematologic impairment at baseline either as a result of disease or as a result of prior myelosuppressive therapy. Cumulative myelosuppression may be seen. While chemotherapy-induced myelosuppression is often reversible, administration of FLUDARABINE requires careful hematologic monitoring.

Several instances of trilineage bone marrow hypoplasia or aplasia resulting in pancytopenia, sometimes resulting in death, have been reported in adult patients. The duration of clinically significant cytopenia in the reported cases has ranged from approximately 2 months to approximately 1 year. These episodes have occurred both in previously treated or untreated patients.

Instances of life-threatening and sometimes fatal autoimmune hemolytic anemia have been reported to occur after one or more cycles of treatment with FLUDARABINE in patients with or without a previous history of autoimmune hemolytic anemia or a positive Coombs' test and who may or may not be in remission from their disease. Steroids may or may not be effective in controlling these hemolytic episodes. The majority of patients rechallenged with FLUDARABINE developed a recurrence in the hemolytic process. The mechanism(s) which predispose patients to the development of this complication has not been identified. Patients undergoing treatment with FLUDARABINE should be evaluated and closely monitored for hemolysis.

Transfusion-associated graft-versus-host disease has been observed rarely after transfusion of non-irradiated blood in FLUDARABINE treated patients. Consideration should, therefore, be given to the use of irradiated blood products in those patients requiring transfusions while undergoing treatment with FLUDARABINE.

In a clinical investigation using FLUDARABINE in combination with pentostatin in the treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) in adults, there was an unacceptably high incidence of fatal pulmonary toxicity. Therefore, the use of FLUDARABINE in combination with pentostatin is not recommended.

Pregnancy Category D: FLUDARABINE may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Fludarabine phosphate was teratogenic in rats and in rabbits. Fludarabine phosphate was administered intravenously at doses of 0, 1, 10 or 30 mg/kg/day to pregnant rats on days 6 to 15 of gestation. At 10 and 30 mg/kg/day in rats, there was an increased incidence of various skeletal malformations. Fludarabine phosphate was administered intravenously at doses of 0, 1, 5 or 8 mg/kg/day to pregnant rabbits on days 6 to 15 of gestation. Dose-related teratogenic effects manifested by external deformities and skeletal malformations were observed in the rabbits at 5 and 8 mg/kg/day. Drug-related deaths or toxic effects on maternal and fetal weights were not observed. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

If FLUDARABINE is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant.

PRECAUTIONS:

General: FLUDARABINE is a potent antineoplastic agent with potentially significant toxic side effects. Patients undergoing therapy should be closely observed for signs of hematologic and nonhematologic toxicity. Periodic assessment of peripheral blood counts is recommended to detect the development of anemia, neutropenia and thrombocytopenia.

Tumor lysis syndrome associated with FLUDARABINE treatment has been reported in CLL patients with large tumor burdens. Since FLUDARABINE can induce a response as early as the first week of treatment, precautions should be taken in those patients at risk of developing this complication.

There are inadequate data on dosing of patients with renal insufficiency. FLUDARABINE must be administered cautiously in patients with renal insufficiency. The total body clearance of 2-fluoro-ara-A has been shown to be directly correlated with creatinine clearance. Patients with moderate impairment of renal function (creatinine clearance 30-70 mL/min/1.73 m²) should have their FLUDARABINE dose reduced by 20% and be monitored closely. FLUDARABINE is not recommended for patients with severely impaired renal function (creatinine clearance less than 30 mL/min/1.73 m²).

Laboratory Tests: During treatment, the patient's hematologic profile (particularly neutrophils and platelets) should be monitored regularly to determine the degree of hematopoietic suppression.

Carcinogenesis: No animal carcinogenicity studies with FLUDARABINE have been conducted.

Mutagenesis: Fludarabine phosphate was not mutagenic to bacteria (Ames test) or mammalian cells (HGPRT assay in Chinese hamster ovary cells) either in the presence or absence of metabolic activation. Fludarabine phosphate was clastogenic in vitro to Chinese hamster ovary cells (chromosome aberrations in the presence of metabolic activation) and induced sister chromatid exchanges both with and without metabolic activation. In addition, fludarabine phosphate was clastogenic in vivo (mouse micronucleus assay) but was not mutagenic to germ cells (dominant lethal test in male mice).

Impairment of Fertility: Studies in mice, rats and dogs have demonstrated dose-related adverse effects on the male reproductive system. Observations consisted of a decrease in mean testicular weights in mice and rats with a trend toward decreased testicular weights in dogs and degeneration and necrosis of spermatogenic epithelium of the testes in mice, rats and dogs. The possible adverse effects on fertility in humans have not been adequately evaluated.

Pregnancy: PREGNANCY CATEGORY D: (SEE WARNINGS SECTION).

Nursing Mothers: It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from FLUDARABINE, a decision should be made to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug for the mother.

Pediatric Use: Data was insufficient to establish efficacy in any childhood malignancy.

DRUG INTERACTIONS:

The use of FLUDARABINE in combination with pentostatin is not recommended due to the risk of severe pulmonary toxicity (see WARNINGS section).

SIDE EFFECTS:

The most common adverse events include myelosuppression (neutropenia, thrombocytopenia and anemia), fever and chills, infection, and nausea and vomiting. Other commonly reported events include malaise, fatigue, anorexia, and weakness. Serious opportunistic infections have occurred in CLL patients treated with FLUDARABINE. The most frequently reported adverse events and those reactions which are more clearly related to the drug are arranged below according to body system.

Hematopoietic Systems: Hematologic events (neutropenia, thrombocytopenia, and/or anemia) were reported in the majority of CLL patients treated with FLUDARABINE. During FLUDARABINE treatment of 133 patients with CLL, the absolute neutrophil count decreased to less than 500/mm³ in 59% of patients, hemoglobin decreased from pretreatment values by at least 2 grams percent in 60%, and platelet count decreased from pretreatment values by at least 50% in 55%. Myelosuppression may be severe, cumulative, and may affect multiple cell lines. Bone marrow fibrosis occurred in one CLL patient treated with FLUDARABINE.

Several instances of trilineage bone marrow hypoplasia or aplasia resulting in pancytopenia, sometimes resulting in death, have been reported in postmarketing surveillance. The duration of clinically significant cytopenia in the reported cases has ranged from approximately 2 months to approximately 1 year. These episodes have occurred both in previously treated or untreated patients.

Life-threatening and sometimes fatal autoimmune hemolytic anemia have been reported to occur in patients receiving FLUDARABINE (see WARNINGS section). The majority of patients rechallenged with FLUDARABINE developed a recurrence in the hemolytic process.

Metabolic: Tumor lysis syndrome has been reported in CLL patients treated with FLUDARABINE. This complication may include hyperuricemia, hyperphosphatemia, hypocalcemia, metabolic acidosis, hyperkalemia, hematuria, urate crystalluria, and renal failure. The onset of this syndrome may be heralded by flank pain and hematuria.

Nervous System: (See WARNINGS section) Objective weakness, agitation, confusion, visual disturbances, and coma have occurred in CLL patients treated with FLUDARABINE at the recommended dose. Peripheral neuropathy has been observed in patients treated with FLUDARABINE and one case of wrist-drop was reported.

Pulmonary System: Pneumonia, a frequent manifestation of infection in CLL patients, occurred in 16% and 22% of those treated with FLUDARABINE in the MDAH and SWOG studies, respectively. Pulmonary hypersensitivity reactions to FLUDARABINE characterized by dyspnea, cough and interstitial pulmonary infiltrate have been observed.

In post-marketing experience, cases of severe pulmonary toxicity have been observed with FLUDARABINE use which resulted in ARDS, respiratory distress, pulmonary hemorrhage, pulmonary fibrosis, and respiratory failure. After an infectious origin has been excluded, some patients experienced symptom improvement with corticosteroids.

Gastrointestinal System: Gastrointestinal disturbances such as nausea and vomiting, anorexia, diarrhea, stomatitis and gastrointestinal bleeding have been reported in patients treated with FLUDARABINE.

Cardiovascular: Edema has been frequently reported. One patient developed a pericardial effusion probably related to treatment with FLUDARABINE. No other severe cardiovascular events have been reported in patients treated with FLUDARABINE.

Genitourinary System: Rare cases of hemorrhagic cystitis have been reported in patients treated with FLUDARABINE. Skin toxicity, consisting primarily of skin rashes, has been reported in patients treated with FLUDARABINE.



ФЛУДАБІН 50
Ліофілізат для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення
№ VA/18214/01/01
N 1560
від 08.07.2020р

**Переклад українською мовою, автентичність якого
підтверджена уповноваженою особою, інструкції про
застосування лікарського засобу, або інформації про
застосування лікарського засобу,**

засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника

Заявник: ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД



Rx **Флударабіну фосфат для ін'єкцій USP****ФЛУДАБІН 50
(FLUDABINE 50)**

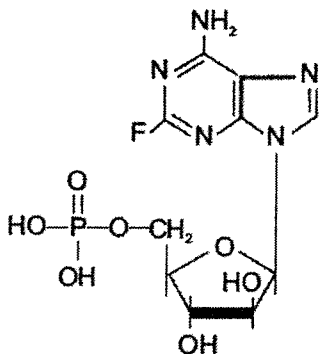
Ліофілізат

МЕДИЧНІ ПРЕПАРАТИ ПО ВСЬОМУ СВІТУ
ЮНІТЕД БІОТЕЧ/UNITED BIOTECH
Невідкладна допомога за новим стандартом**Флударабіну Фосфат для ін'єкцій Ф.США (Ліофілізат)****Склад:**

Кожен флакон містить:
 Флударабіну фосфату Ф.США 50 мг
 що відповідає 39,05 мг Флударабіну
 Допоміжні речовини: в достатній кількості

ОПИС:

ФЛУДАРАБІН (FLUDARABINE) містить флударабіну фосфат, фторований нуклеотидний аналог протівірусного засобу відарабіну, 9-β-D-арабінофуранозиладеніну (ара-А), який є відносно стійким до дезамінування аденозиндезаміназою. Хімічна назва флударабіну фосфату - 9Н-пурин-6-амін, 2-фтор-9- (5-О-фосфоно-9-β-D-арабінофуранозил) (2-фтор-ара-АМФ). Молекулярна формула флударабіну фосфату - C₁₀H₁₃FN₅O₇P (ММ 365,2) і має таку структуру:

**КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ:**

Флударабін - фторований аналог аденіну, який є відносно стійким до дезамінування аденозиндезаміназою. Флударабіну фосфат швидко дефосфорилується до 2-фтор-ара-А, а потім фосфорилується внутрішньоклітинно дезоксицитидинкіназою до активного 2-фтор-ара-АТФ. Протипухлинна активність цього метаболіту є результатом гальмування синтезу ДНК шляхом інгібування рибонуклеотидної редуктази та ДНК-полімерази. Клінічні фармакологічні дослідження були зосереджені на вивченні фармакокінетики 2-фтор-ара-А у плазмі крові. Після введення дози флударабіну фосфату від 80 до 260 мг/м² і при відборі проб протягом 30 годин, характеризувались виведення 2-фтор-ара-А в трьох фазах з розрахунками початкового періоду напіввиведення протягом 5,4 хвилини, проміжного періоду напіввиведення протягом 1,4 години та кінцевого періоду напіввиведення протягом 10,2 годин. Інші дослідження, в яких робили вибірку протягом 72 годин, надавалися порівнянні початкові та проміжні періоди напіввиведення, але виявлено кінцевий період напіввиведення 2-фтор-ара-А - до 31 години.

ПОКАЗАННЯ:

ФЛУДАРАБІН призначається для лікування дорослих пацієнтів з В-клітинним хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ), у яких була відсутня відповідь на лікування або в яких прогресувало захворювання під час лікування принаймі за однією стандартною схемою, до складу якої входив алкілюючий засіб.

ПРОТИПОКАЗАННЯ:

ФЛУДАРАБІН протипоказано пацієнтам з гіперчутливістю до цього препарату або його компонентів.



ПОПЕРЕДЖЕННЯ:

Під час застосування ФЛУДАРАБІНУ спостерігалися токсичні ефекти з наявністю чіткого зв'язку з дозою. Рівні доз, що приблизно в 4 рази перевищували (96 мг/м²/добу протягом 5 - 7 днів) дозу рекомендовану для лікування ХЛЛ (25 мг/м²/добу протягом 5 днів), були пов'язані з синдромом, що характеризувався відтермінованою сліпотю, комою та смертю. Симптоми виникли протягом від 21 до 60 днів після введення останньої дози. У 13 з 36 пацієнтів (36%), які отримували ФЛУДАРАБІН у високих дозах (96 мг/м²/добу протягом 5 - 7 днів), розвинулися ці тяжкі прояви нейротоксичності. Цей синдром рідко спостерігався у пацієнтів, які отримували дози в діапазоні рекомендованої дози ХЛЛ 25 мг/м²/добу протягом 5 днів кожні 28 днів. Вплив тривалого введення ФЛУДАРАБІНУ на центральну нервову систему невідомий, однак пацієнти отримували рекомендовану дозу протягом до 15 курсів терапії.

Тяжка супресія кісткового мозку, зокрема анемію, тромбоцитопенія та нейтропенія була зареєстрована у пацієнтів, які отримували лікування ФЛУДАРАБІНОМ. У дослідженні I фази за участю у дорослих пацієнтів з солідними пухлинами медіана часу до максимального зниження кількості склала 13 днів (діапазон від 3 до 25 днів) для гранулоцитів і 16 днів (діапазон від 2 до 32 днів) для тромбоцитів. У більшості пацієнтів були гематологічні порушення на початковому рівні в результаті або захворювання, або попередньої мієлосупресивної терапії. Може спостерігатися кумулятивна мієлосупресія. Хоча спричинена хіміотерапією мієлосупресія зазвичай є зворотною, призначення ФЛУДАРАБІНУ вимагає ретельного гематологічного моніторингу.

У дорослих пацієнтів було зареєстровано кілька випадків гіпоплазії або плазії трьох паростків кровотворення, що призводило до панцитопенії, а іноді до летальних наслідків. Тривалість клінічно значущої цитопенії у зареєстрованих випадках складала приблизно від 2 місяців до приблизно 1 року. Ці випадки спостерігались у пацієнтів, які раніше отримували лікування, так і в пацієнтів, які не отримували лікування.

Повідомлялося про випадки, які загрожували життю та іноді мали летальні наслідки аутоімунної гемолітичної анемії після одного або декількох циклів лікування ФЛУДАРАБІНОМ у пацієнтів із попередньою аутоімунною гемолітичною анемією в анамнезі або з позитивним результатом тесту Кумбса, які могли бути в стадії ремісії або ні. Стероїди можуть бути, або не бути ефективними щодо контролю цих гемолітичних епізодів. У більшості пацієнтів, які повторно зіткнулися з препаратом ФЛУДАРАБІН, мали рецидиви в гемолітичному процесі. Механізм(-и), що призводять пацієнтів до розвитку цього ускладнення, не виявлено. Пацієнтів, які отримують лікування ФЛУДАРАБІНОМ, слід обстежувати та ретельно контролювати щодо гемолізу.

Трансфузійно-асоційована хвороба «трансплантат проти господаря» спостерігається рідко після переливання неопроміненої крові у пацієнтів, які отримували ФЛУДАРАБІН. Таким чином, слід враховувати використання опромінених препаратів крові тим пацієнтам, які потребують переливання під час лікування ФЛУДАРАБІНОМ.

У клінічному дослідженні з застосуванням ФЛУДАРАБІНУ у комбінації з пентостатином для лікування рефрактерного хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ) у дорослих, спостерігалася неприйнятно висока частота виникнення легеневої токсичності з летальними наслідками. Таким чином, застосування ФЛУДАРАБІНУ у комбінації з пентостатином не рекомендується.

Вагітність категорія D: ФЛУДАРАБІН може завдати шкоди плоду при призначенні цього препарату вагітній жінці. Флударабіну фосфат чинив тератогенну дію на щурів та кроликів. Флударабіну фосфат вводили внутрішньовенно у дозах 0, 1, 10 або 30 мг/кг/добу вагітним щурам з 6 до 15 дня гестації. У дозах 10 та 30 мг/кг/добу у щурів спостерігалася підвищена захворюваність різними вадами скелета. Флударабіну фосфат вводили внутрішньовенно у дозах 0, 1, 5 або 8 мг/кг/добу вагітним кроликам з 6 до 15 дня гестації. Дозові тератогенні ефекти, що проявляються зовнішніми деформаціями та скелетними вадами, спостерігалися у кроликів в дозі 5 та 8 мг/кг/добу. Смерть від препарату або токсичний вплив на вагу матері та плода не спостерігалися. Адекватних і добре контрольованих досліджень препарату у вагітних жінок не проводилося.

Якщо ФЛУДАРАБІН застосовується під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніла під час прийому цього препарату, пацієнтці слід ознайомитись з можливою небезпечкою для плоду. Жінкам, які мають дітородний потенціал, слід порадити уникати вагітності.

ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

Загальна інформація: ФЛУДАРАБІН є потужним протипухлинним засобом з потенційно значущими токсичними побічними ефектами. Пацієнти, які отримують лікування цим препаратом, потребують ретельного спостереження щодо ознак гематологічної та негематологічної токсичності. Рекомендовано періодично проводити оцінку показників периферичної крові, щоб виявити розвиток анемії, нейтропенії та тромбоцитопенії.

Синдром лізису пухлини, пов'язаний з лікуванням ФЛУДАРАБІНОМ, спостерігався у пацієнтів із ХЛЛ з високим пухлинним навантаженням. Оскільки ФЛУДАРАБІН може індукувати відповідь вже на першому тижні лікування, слід дотримуватися обережності у тих пацієнтів, які мають ризик розвитку цього ускладнення.

Немає належних відомостей про дозування пацієнтів з нирковою недостатністю. ФЛУДАРАБІН слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з нирковою недостатністю. Було продемонстровано, що загальний кліренс 2-фтор-ара-А безпосередньо корелює з кліренсом креатиніну. Пацієнтам з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30-70 мл/хв/1,73 м²) слід зменшити дозу ФЛУДАРАБІНУ на 20% та забезпечити ретельний нагляд. ФЛУДАРАБІН не рекомендується пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв/1,73 м²).

Лабораторні тести: Під час лікування слід ретельно контролювати гематологічний профіль пацієнта (зокрема нейтрофіли та тромбоцити) для визначення ступеня пригнічення гемопоєзу.



Канцерогенність: Дослідження канцерогенності на тваринах із застосуванням Флударабіну не проводилося.

Мутагенність: Флударабіну фосфат не чинив мутагенну дію на бактерії (тест Еймса) або клітини ссавців (аналіз HGRPT в клітинах яєчників китайського хом'яка) як за наявності, так і за відсутності метаболічної активації. Флударабіну фосфат був кластогенним *in vitro* для клітин яєчників китайського хом'яка (хромосомні аберації при наявності метаболічної активації) та індукував обмін сестринських хроматид як за наявності, так і за відсутності метаболічної активації. Крім того, флударабіну фосфат був кластогенним *in vivo* (мишачий мікроядерний тест), але не був мутагенним для зародкових клітин (тест для визначення домінантних летальних мутацій у самців мишей).

Порушення фертильності: Дослідження на мишах, щурах і собаках продемонстрували пов'язані з дозою побічні ефекти на репродуктивну систему самців. Спостереження включали зниження середньої маси сім'яників у мишей та щурів із тенденцією до зниження маси сім'яників у собак та дегенерацію і некроз сперматогенного епітелію сім'яників у мишей, щурів і собак. Можливі побічні ефекти на фертильність у людей не досліджувалися належним чином.

Вагітність: ВАГІТНІСТЬ КАТЕГОРІЇ D: (ДИВ. РОЗДІЛ «ПОПЕРЕДЖЕННЯ»).

Грудне вигодовування: Невідомо, чи виділяється ФЛУДАРАБІН у грудне молоко людини. Оскільки багато препаратів виділяються у грудне молоко людини та через потенційні серйозні побічних реакції у немовлят від ФЛУДАРАБІНУ, слід прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або припинення застосування препарату з урахуванням важливості лікування для матері.

Застосування у дітей: Не було достатньо даних для встановлення ефективності лікування будь-якого злоякісного утворення у дітей.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ:

Застосування ФЛУДАРАБІНУ у комбінації з пентостатином не рекомендується через ризик високої легеневої токсичності (див. розділ «ПОПЕРЕДЖЕННЯ»).

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:

Найбільш поширені побічні реакції включають мієлосупресію (нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія), лихоманку та озноб, інфекцію, нудоту та блювання. Інші явища, що часто реєструвалися, включають загальне нездужання, втомлюваність, анорексію та слабкість. Тяжкі опортуністичні інфекції виникали у пацієнтів з ХЛЛ, які отримували лікування ФЛУДАРАБІНОМ. Побічні реакції і ті реакції, що були більш очевидно пов'язані з препаратом представлені нижче за системами органів.

Система кровотворення: Гематологічні явища (нейтропенія, тромбоцитопенія та/або анемія) спостерігались у більшості пацієнтів із ХЛЛ, які отримували лікування ФЛУДАРАБІНОМ. Під час лікування ФЛУДАРАБІНОМ 133 пацієнтів із ХЛЛ абсолютна кількість нейтрофілів знизилася до менш ніж 500/мм³ у 59% пацієнтів, гемоглобін знизився відносно показників до лікування щонайменше на 2 грам-відсотка у 60%, а кількість тромбоцитів знизилася відносно показників до лікування щонайменше на 50% у 55% пацієнтів. Мієлосупресія може бути тяжкою, кумулятивною та вражати кілька клітинних ліній. Фіброз кісткового мозку розвинувся в одного пацієнта з ХЛЛ, який лікувався ФЛУДАРАБІНОМ.

Під час післяреєстраційного спостереження було зареєстровано кілька випадків гіпоплазії або аплазії трьох ліній кровотворення що призводили до панцитопенії, а іноді до летальних наслідків. Тривалість клінічно значущої цитопенії у зареєстрованих випадках складала приблизно від 2 місяців до 1 року. Ці випадки спостерігались у пацієнтів, які раніше отримували або не отримували лікування.

Повідомлялося про небезпечну для життя, а іноді смертельну аутоімунну гемолітичну анемію у пацієнтів, які приймали ФЛУДАРАБІН (див. розділ «ПОПЕРЕДЖЕННЯ»). У більшості пацієнтів, яким проводили пробу з повторним призначенням ФЛУДАРАБІНУ, розвинувся рецидив гемолітичного процесу.

Метаболічні порушення: Синдром лізису пухлини виникав у пацієнтів з ХЛЛ, які отримували лікування ФЛУДАРАБІНОМ. Це ускладнення може включати гіперурикемію, гіперфосфатемію, гіпокальціємію, метаболічний ацидоз, гіперкаліємію, гематурію, уратну кристалурію та ниркову недостатність. Цей синдром може передувати болем у боці та гематурією.

Розлади з боку нервової системи: (див. розділ «ПОПЕРЕДЖЕННЯ») Об'єктивна слабкість, тривожне збудження, сплутаність свідомості, порушення зору та кома спостерігались у пацієнтів з ХЛЛ, які отримували ФЛУДАРАБІН в рекомендованій дозі. У пацієнтів, які отримували лікування ФЛУДАРАБІНОМ, спостерігалася периферична нейропатія та один випадок звисаючої кисті руки.

Розлади з боку легеневої системи: Пневмонія, частий прояв інфекції у пацієнтів з ХЛЛ, виникали відповідно у 16% та 22% пацієнтів, які лікувалися ФЛУДАРАБІНОМ, у дослідженнях MDAN та SWOG. Спостерігались реакції легеневої гіперчутливості до ФЛУДАРАБІНУ, які характеризувалися задишкою, кашлем та інтерстиціальними інфільтратами в легенях.

Під час післяреєстраційного застосування ФЛУДАРАБІНУ спостерігались випадки тяжкої легеневої токсичності, які призводили до респіраторного дистрес-синдрому, легеневої кровотечі, легеневого фіброзу та дихальної недостатності. Після виключення інфекційного походження у деяких пацієнтів вдалося покращити стан за допомогою кортикостероїдів.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: Порушення з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота і блювання, анорексія, діарея, стоматит та шлунково-кишкова кровотеча, були зареєстровані у пацієнтів, які отримували лікування ФЛУДАРАБІНОМ.

Розлади з боку серцево-судинної системи: Часто спостерігались набряки. У одного пацієнта виник перикардіальний випіт, можливо пов'язаний з лікуванням ФЛУДАРАБІНОМ. Інші тяжкі реакції з боку серцево-судинної системи не вважалися пов'язаними з препаратом.

Розлади з боку сечостатевої системи: Поодинокі випадки геморагічного циститу були зареєстровані у пацієнтів, які отримували лікування ФЛУДАРАБІНОМ.

Розлади з боку шкіри: Токсичні прояви з боку шкіри, переважно представлені висипаннями на шкірі, були зареєстровані у пацієнтів, які отримували лікування ФЛУДАРАБІНОМ.



ПЕРЕДОЗУВАННЯ:

Високі дози ФЛУДАРАБІНУ (див. розділ «ПОПЕРЕДЖЕННЯ») були пов'язані з незворотними токсичними ураженнями центральної нервової системи, що характеризувалися віддаленою сліпотою, комою та смертю. Застосування високих доз також було пов'язано з тяжкою тромбоцитопенією та нейтропенією через супресію кісткового мозку. Відомого специфічного антитоду для ФЛУДАРАБІНУ у випадку передозування не існує.

Лікування складається з відміни препарату та підтримуючої терапії.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ:

Ін'єкції Флударабіну: Рекомендована доза ФЛУДАРАБІНУ для дорослих становить 25 мг/м², що вводиться внутрішньовенно протягом приблизно 30 хвилин щодня протягом п'яти днів поспіль. Кожен 5-денний курс лікування повинен повторюватися кожні 28 днів. Доза може бути зменшена або відтермінована на підставі проявів гематологічної або негематологічної токсичності. Лікарям слід розглянути можливість відстроченого початку або припинення застосування препарату, якщо виникають реакції нейротоксичності.

Певні клінічні умови можуть сприяти посиленню токсичності ФЛУДАРАБІНУ. До них відносяться літній вік, ниркова недостатність та порушення функції кісткового мозку. Такі пацієнти потребують ретельного спостереження щодо надмірної токсичності та відповідної модифікації дози.

Оптимальна тривалість лікування чітко не встановлена. Рекомендовано призначати три додаткових цикли ФЛУДАРАБІНУ, після досягнення максимальної відповіді, а потім припинити лікування препаратом.

ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНУ:

ФЛУДАРАБІН для ін'єкцій слід підготувати до парентерального введення шляхом додавання стерильної води для ін'єкцій, Ф.США в асептичних умовах. Після відновлення за допомогою 2 мл стерильної води для ін'єкцій, Ф.США тверда маса має повністю розчинитися; кожен мл отриманого розчину буде містити 25 мг флударабіну фосфату. У клінічних дослідженнях препарат розчиняли у 100 або 125 куб. см 5% розчину декстрази для ін'єкцій, Ф.США або 0,9% хлориду натрію, Ф.США.

Відновлений ФЛУДАРАБІН не містить антимікробних консервантів, і тому його необхідно використовувати протягом 8 годин після відновлення. Необхідно слідкувати за забезпеченням стерильності готових розчинів. Парентеральні лікарські засоби потрібно перевіряти візуально на наявність твердих часточок або зміну кольору перед введенням.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ.

ФЛУДАБІН 50 для ін'єкцій: Зберігати при температурі нижче 30°C.

ФОРМА ВИПУСКУ.

ФЛУДАБІН 50 для ін'єкцій: Кожний флакон містить флударабіну фосфату для ін'єкцій 50 мг.

Вироблено в Індії:
ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД
Багбанія, Бадді-Налагарх роад,
округ Солан (ХП) -174 101

Логотип виробника
МЕДИЧНІ ПРЕПАРАТИ ПО ВСЬОМУ СВІТУ
ЮНІТЕД БІОТЕЧ/UNITED BIOTECH
Невідкладна допомога за новим стандартом

