

## МНН

Флударабин

## Лекарственная форма

таблетки покрытые пленочной оболочкой

## Химическое название

9 - бета - D - арабинофуранозил - 2 - фтор - 9H - пурин - 6 - амин (и в виде фосфата)

## **Фармакологическое действие**

Противоопухолевое средство, антиметаболит - фторированный нуклеотидный аналог видарабина, устойчив к аденозиндезаминазе. После ряда метаболических превращений подавляет рибонуклеотидредуктазу, ДНК-полимеразу (альфа, дельта и эпсилон), ДНК-праймазу и ДНК-лигазу, что ведет к нарушению синтеза ДНК.

## **Фармакокинетика**

После в/в введения быстро дефосфорилируется в организме до нуклеозида 2-фтор-ара-А. Связь с белками - незначительная. После разовой в/в инфузии в течение 30 мин  $C_{max}$  2-фтор-ара-А - 3.5-3.7 мкМ,  $TC_{max}$  - к концу инфузии; после 5 введений  $C_{max}$  2-фтор-ара-А - 4.4-4.8 мкМ к концу инфузии. После окончания инфузии выведение происходит в 3 фазы: I фаза с начальным  $T_{1/2}$  - 5 мин, II фаза с  $T_{1/2}$  - 1-2 ч и терминальная фаза с  $T_{1/2}$  - около 20 ч.  $T_{1/2}$ , плазменный клиренс и объем распределения не зависят от дозы.

После приема внутрь  $TC_{max}$  2-фтор-ара-А - 1-2 ч,  $C_{max}$  - 20-30% от концентрации, определяемой к концу в/в инфузии. Биодоступность - 50-65%. Пища незначительно (менее 10%) увеличивает АУС и снижает  $TC_{max}$  и  $C_{max}$ , не изменяет  $T_{1/2}$ .

Выводится преимущественно почками (40-60% введенной в/в дозы). При ХПН снижается клиренс.

2-фтор-ара-А активно транспортируется в лейкоэмические клетки, где рефосфорилируется до 2-фтор-ара-АМФ и частично до 2-фтор-ара-АДФ и 2-фтор-ара-АТФ (метаболит, обладающий цитотоксической активностью).  $TC_{max}$  2-фтор-ара-АТФ - 4 х? Характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью. Концентрация 2-фтор-ара-АТФ в лейкоэмических клетках значительно выше, чем в плазме.  $T_{1/2}$  2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней - 15-23 ч.

## **Показания к применению**

В-клеточный хронический лимфолейкоз, неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности.

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность, ХПН (КК менее 30 мл/мин), гемолитическая анемия, беременность, период лактации.

## **С осторожностью**

Острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой и бактериальной природы, выраженное угнетение функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), иммунодефицит, ослабленные пациенты, печеночная недостаточность, детский и пожилой возраст (эффективность и безопасность не установлены).

## Режим дозирования

В/в капельно или струйно, по 25 мг/кв.м поверхности тела в сутки в течение 5 дней каждые 28 дней. Содержимое флакона растворяют в 2 мл воды для инъекций. Требуемую дозу набирают в шприц и разводят в 10 мл 0.9% раствора NaCl и вводят в/в струйно или разводят в 100 мл 0.9% раствора NaCl и вводят в/в капельно в течение 30 мин.

Внутри: 40 мг/кв.м поверхности тела ежедневно в течение 5 дней каждые 28 дней. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой, натощак или одновременно с приёмом пищи.

Лечение при хроническом лимфолейкозе продолжают до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, обычно - 6 циклов), после чего лечение должно быть прекращено; при неходжкинских лимфомах - до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии). После достижения наибольшего эффекта следует рассмотреть необходимость проведения двух циклов консолидации. В большинстве случаев требуется не более 8 циклов лечения.

При ХПН (КК ниже 30-70 мл/мин) необходимо снижение дозы на 50%.

## Побочное действие

Со стороны органов кроветворения: угнетение костномозгового кроветворения - нейтропения, Т-лимфопения, тромбоцитопения, анемия - наибольшее снижение числа нейтрофилов наблюдается в среднем на 13 день (3-25 дней) от начала лечения, тромбоцитов - на 16 день (2-32 день). Т-лимфопения может привести к развитию оппортунистических инфекций, в т.ч. возникающих в результате реактивации латентных вирусных инфекций (прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия).

Синдром лизиса опухоли: острая боль в боку, гематурия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гиперурикемия, уратная кристаллурия, нарушение функции почек.

Со стороны пищеварительной системы: стоматит, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, желудочно-кишечные кровотечения (в результате тромбоцитопении), повышение активности "печеночных" трансаминаз и ферментов поджелудочной железы.

Со стороны нервной системы и органов чувств: кома или возбуждение, эпилептиформные припадки, спутанность сознания, периферическая невропатия, нарушение зрения, неврит зрительного нерва, слепота.

Со стороны мочевыделительной системы: геморрагический цистит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны дыхательной системы: пневмония, легочные инфильтраты, пневмонит, фиброз

легких, сопровождающиеся одышкой и кашлем.

Со стороны ССС: СН, аритмия, периферические отеки.

Прочие: лихорадка, озноб, развитие инфекций, недомогание, слабость, повышенная утомляемость.

Аутоиммунные реакции (урожающие жизни/смертельные): аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, пузырчатка (пемфигус), синдром Эванса.

## **Передозировка**

Симптомы: выраженная тромбоцитопения и нейтропения, необратимые изменения в ЦНС (слепота, кома, летальный исход).

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия. Специфического антидота нет.

## **Взаимодействие**

Несовместим с пентостатином (повышается риск легочной токсичности, летальности).

Дипиридамо́л и др. ингибиторы обратного захвата аденозина снижают эффективность.

Раствор для в/в введения несовместим в одном шприце с др. растворами ЛС.

## **Особые указания**

При проведении лечения необходимо тщательное наблюдение за гематологической и негематологической (прежде всего неврологической) токсичностью, периодическая оценка показателей периферической крови для выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопении, а также контроль КК и креатинина в сыворотке крови.

Пациентам, которые нуждаются в гемотрансфузиях и которые получают или получали лечение флударабином, следует переливать только облученную кровь во избежание развития реакции отторжения.

Сообщалось о единичных случаях усиления роста имеющегося рака кожи во время или после лечения флударабином.

Необходимо соблюдать осторожность при лечении больных с риском развития синдрома лизиса опухоли (особенно при большой опухолевой массе).

Необходимо тщательное наблюдение за появлением признаков гемолитической анемии (снижение Hb и положительная проба Кумбса). В случае развития гемолиза рекомендуется прекратить лечение. Лечение при гемолитической анемии - трансфузия облученной крови, ГКС.

Необходимо соблюдать осторожность при приготовлении растворов препарата, использовать резиновые перчатки и защитные очки, избегать вдыхания препарата. В период беременности медперсонал к работе с препаратом допускаться не должен. Рассыпанный или оставшийся препарат следует сжечь. При попадании раствора на кожу ее необходимо вымыть водой с

мылом, при попадании в глаза - тщательно промыть большим количеством воды.

Во время лечения, а также в течение 6 мес после его окончания следует использовать контрацептивные ЛС для предупреждения наступления беременности.

Во время и после лечения избегать вакцинации живыми вакцинами.

В период лечения необходимо проводить периодический контроль картины периферической крови, концентрации мочевой кислоты в плазме, лабораторных показателей функции почек.

Пациентам с риском развития синдрома лизиса опухоли требуется систематический контроль врача, особенно в течение 1 нед лечения.

У детей безопасность и эффективность применения не установлены.