

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Фармация комитеті  
Төрағасының  
2017 жылғы “14” қыркүйек  
№ N010423 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты  
медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық**

**Флударабин**

**Саудалық атауы**

Флударабин-Келун-Казфарм

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Флударабин

**Дәрілік түрі**

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған 50 мг/2 мл концентрат

**Құрамы**

1 мл концентраттың құрамында

*белсенді зат* - 25 мг флударабин фосфаты

*қосымша заттар*: маннитол, натрий гидроксиді, инъекцияға арналған су.

**Сипаттамасы**

Бөгде бөлшектерден бос мөлдір, түссіз немесе сәл қоңырлау-сары түсті ерітінді.

**Фармакотерапиялық тобы**

Ісікке қарсы препараттар және иммуномодуляторлар. Ісікке қарсы препараттар. Антиметаболиттер. Пурин аналогтары. Флударабин.

АТХ коды L01BB05

**Фармакологиялық қасиеттері**

**Фармакокинетикасы**

*Қан плазмасы мен несептегі флударабин (2F-ара-A) фармакокинетикасы*

Флударабин фармакокинетикасы екпінді дозаны жылдам инъекциялау және қысқа мерзімді инфузиялау, сондай-ақ кейіннен ұзақ уақыт инфузиялау арқылы вена ішіне қолданудан, ал артынан флударабин фосфатының (флударабин, 2-фтор-ара-АМФ) ішу арқылы дозасынан соң зерттелді.

Обырман науқастарда 2-фтор-ара-А фармакокинетикасы мен емдеу тиімділігі арасында нақты өзара байланыс табылмаған.

Алайда, нейтропения жиілігі мен гематокрит өзгерістері флударабин фосфатының гематопоздді бәсеңдету түріндегі цитоуытты әсерінің дозаға тәуелді сипатын көрсетті.

#### *Таралуы және метаболизмі*

Флударабин фосфаты (2-фтор-ара-АМФ) адам организмінде 2-фтор-ара-А нуклеозидіне дейін тез және толық дефосфорланатын флударабиннің (2-фтор-ара-А) суда еритін ізашары болып табылады. Қан плазмасы ақуыздарымен байланысы болымсыз. Ит организмінде негізгі метаболит болып табылатын басқа метаболит – 2-фтор-ара-гипоксантин адам организмнен мардымсыз мөлшерде ғана табылады.

Созылмалы лимфолейкозбен науқастарға 30 минут ішінде бір рет 25 мг/м<sup>2</sup> 2-фтор-ара-АМФ енгізуден кейін қан плазмасындағы орташа ең жоғары 2-фтор-ара-А концентрациясы инфузияның аяқталуына қарай 3,5-3,7 мкМ деңгейіне жетті. Флударабиннің (2-фтор-ара-А) тиісті деңгейлері бесінші дозадан соң инфузия соңына қарай 4,4-4,8 мкМ орташа ең жоғары деңгейлерінде бірқалыпты жинақталуын көрсетті. Емдеудің 5-күндік кестесі бойына плазмада флударабин (2-фтор-ара-А) деңгейі шамамен екі есе жоғарылады. Бірақ, емдеудің бірнеше циклінен кейін флударабин (2-фтор-ара-А) жинақталуы білінбеген. Инфузия аяқталған соң бастапқы фазасының 5 минутқа жуық, аралық фазасының 1-2 сағаттық және терминалдық фазасының 20 сағатқа жуық жартылай шығарылу кезеңімен ең жоғары концентрациясының үш фазалы төмендеуі байқалды.

Флударабин (2-фтор-ара-А) фармакокинетикасын зерттеу барысында нәтижелерді салыстыру орташа жалпы плазмалық клиренстің (CL)  $79 \pm 40$  мл/мин/м<sup>2</sup> ( $2,2 \pm 1,2$  мл/мин/кг), ал орташа таралу көлемінің (V<sub>ss</sub>) –  $83 \pm 55$  л/м<sup>2</sup> ( $2,4 \pm 1,6$  л/кг) құрайтынын көрсетті.

Деректер жоғары жекешеаралық ауытқуды көрсетті. Флударабин фосфатын вена ішіне және ішу арқылы қабылдаудан кейін плазмада 2-фтор-ара-А концентрациясы және «концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданы дозаға желілі тәуелділікте жоғарылады, ал жартылай шығарылу кезеңі, плазмалық клиренсі және таралу көлемдері дозаға байланыссыз тұрақты күйде қалды.

#### *Шығарылуы*

2-фтор-ара-А, негізінен, бүйрек арқылы шығарылады. Вена ішіне енгізілген дозаның 40-тан 60% дейіні несеппен бөлінеді.

#### *Науқастар сипаттамалары*

Бүйрек функциясы бұзылған тұлғаларда препараттың жалпы клиренсінің азаюы байқалды, бұл дозаны төмендету қажет екенін көрсетеді. Қан плазмасы ақуыздарымен *in vitro* зерттеулерінде ақуыздармен 2-фтор-ара-А айқын байланысу үрдісінің жоқ екенін анықталды.

#### *Жасушалық деңгейдегі флударабин трифосфат фармакокинетикасы*

2-фтор-ара-А лейкемиялық жасушаларға белсенді тасымалданады, одан кейін монофосфатқа, ал артынан ішінара ди- және трифосфатқа дейін

кайта фосфорланады. Трифосфат (2-фтор-ара-АТФ) жасушаішілік негізгі метаболит және цитоуытты белсенділігі бар белгілі метаболиттердің бірден бірі болып табылады. Созылмалы лимфолейкоз (СЛЛ) бар пациенттердің лейкемиялық лимфоциттердегі ең жоғары 2-фтор-ара-АТФ деңгейі, орта есеппен, 4 сағатқа қарай байқалды және 20 мкМ жуық құрайтын орташа жоғары шекті концентрациясынан елеулі ауытқуымен сипатталды. Лейкемиялық жасушаларда 2-фтор-ара-АТФ концентрациясы оның қан плазмасындағы ең жоғарғы концентрациясынан едәуір жоғары болды, бұл заттардың нысана-жасушаларда жинақталуын көрсетеді. Лейкозды лимфоциттер инкубациясында 2-фтор-ара-А жасушадан тыс экспозициясы (2-фтор-ара-А концентрациясына және инкубация ұзақтығына байланысты болатын) мен 2-фтор-ара-АТФ жасушаішілік концентрациясы арасындағы дозаға байланысты тәуелділік *in vitro* анықталды.

### **Фармакодинамикасы**

Флударабин-Келун-Казфарм құрамында вирусқа қарсы агент - видарабиннің, аденозиндезаминазамен дезаминделуге салыстырмалы төзімді 9-в-D- арабинофуранозиладениннің (ара-А) суда еритін фторланған нуклеотидті аналогы – флударабин фосфаты бар. Адам организмінде флударабин фосфаты жасушалармен қармалатын 2-фтор-ара-А дейін жылдам дефосфорланады, ал артынан белсенді трифосфатқа (2-фтор-ара-АТФ) дейін жасуша ішінде фосфорланады. Бұл метаболит РНҚ-редуктазаны, ДНҚ-полимеразаны (альфа, дельта және ипсилон), ДНҚ-праймазаны және ДНҚ-лигазаны тежейді, ол ДНҚ синтезінің бұзылуына әкеледі. Бұдан бөлек, РНҚ-полимераза II ішінара тежеліп, ақуыз синтезін төмендеуіне ұласады.

2-фтор-ара-АТФ әсер ету механизмінің кейбір аспектілерінің әлі жеткілікті анық емесіне қарамастан, жасушалардың өсу кідірісіне ықпал ететін басым фактор ДНҚ, РНҚ және протеиндер синтезіне әсер етуі болып жорамалданады. Бұдан бөлек, *in vitro* зерттеулері созылмалы лимфолейкоз (СЛЛ) бар пациенттер лимфоциттеріне 2-фтор-ара-А әсері ДНҚ мен апоптоздың қарқынды фрагменттелу механизмін белсенділендіреді.

### **Қолданылуы**

- сүйек кемігінің қоры жеткілікті пациенттерде В-жасушалық созылмалы лимфоцитарлық лейкозды емдеу.

Флударабинмен бірінші желідегі ем препараты ретінде емдеу RAI жүйесі бойынша III/IV сатыдағы (Binet жүйесі бойынша - C сатысындағы) немесе RAI жүйесі бойынша I/II сатыдағы (Binet жүйесі бойынша - A/B сатыдағы) үдемелі ауруы бар пациенттерде ауру симптомдары немесе үдемелі ауру белгілері пациентте байқалғанда ғана басталуы тиіс.

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Ұсынылатын доза әр 28 күн сайын бірізді 5 күн бойы вена ішіне енгізу арқылы күнделікті дене беткейіне 25 мг/м<sup>2</sup> құрайды.

Қажетті дозаны (науқастың дене беткейіне қарай есептелген) шприцке жинап алады. Артынан ол дозаны 10 мл 0,9% натрий хлориді ерітіндісінде сұйылтып, вена ішіне баяу сорғалатып енгізеді немесе 100 мл 0,9% натрий хлориді ерітіндісінде сұйылтып, вена ішіне шамамен 30 минут бойы тамшылатып енгізеді. Флударабинді әдетте алты циклден соң байқалатын емдік жауабына (толық немесе ішінара ремиссияға) жеткенше тағайындау ұсынылады, ал артынан препаратты тағайындау тоқтатылуы тиіс.

#### *Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бүйрек функциясының бұзылулары бар пациенттерде флударабин фосфатының фармакокинетикалық қисығы астындағы ауданының жоғарылауы білінді. Препарат дозасын 30-70 мл/минуттан басталатын креатинин клиренсінде 50% дейін азайту қажет.

Осы пациенттерде уыттылықты бағалау үшін тұрақты гематологиялық бақылау қажет.

#### *Бауыр жеткіліксіздігі*

Бауыр аурулары бар пациенттердің флударабин қолдануына қатысты деректер жоқ. Осы топтағы пациенттерге қатысты Флударабин-Келун-Казфарм абайлап қолданылып, егер тек ықтималды пайдасы зор қаупінен асып түссе ғана тағайындалу керек.

#### *Балалар*

Флударабин-Келун-Казфарм қауіпсіздік және тиімділік деректерінің болмауына байланысты балаларда қолдануға ұсынылмайды.

#### *Егде жастағы пациенттер*

Егде жастағы адамдарда (>75 жас) Флударабин-Келун-Казфарм қолдануға қатысты ағымдағы деректер жеткіліксіз болғандықтан, осы жас тобында сақтықпен қолданылуы тиіс. 65 жастан асқан пациенттерде креатинин клиренсі емдеу басталғанша өлшенуі тиіс.

#### *Қолдану тәсілі*

Флударабин-Келун-Казфарм ісікке қарсы ем жүргізу тәжірибесі бар білікті дәрігердің қадағалауымен қабылдану керек.

Флударабин-Келун-Казфарм тек вена ішіне енгізілу керек!

Жергілікті күрделі жағымсыз реакцияларға әкелуі мүмкін тамырдан тыс флударабин енгізу жағдайы жөнінде бірде бір хабарлама түспеген. Алайда, препараттың тамырдан тыс кездейсоқ түсіп кетуінен сақтану қажет.

### **Жағымсыз әсерлері**

Флударабиннің ең көп жиі жағымсыз әсерлері миелосуппрессия (нейтропения, тромбоцитопения және анемия), пневмонияны, жөтел, қызба, шаршау, әлсіздік, жүрек айну, құсу және диареяны қоса, инфекция болып табылады. Басқа жиі жағымсыз әсерлеріне қалтырау, ісіну, дімкәстану, шеткері невропатия, көру қабілетінің бұзылуы, анорексия, мукозит, стоматит және тері бөртпесі жатады. Флударабин-Келун-Казфарм қабылдаған пациенттерде күрделі оппортунистік инфекциялар орын алды. Күрделі жағымсыз әсерлер нәтижесінде қайтыс болғандар тіркелген.

Төменде берілген кестеде MedDRA (Реттеу қызметіне арналған медициналық сөздік) жүйесі ағзалар класының көмегімен жағымсыз әсерлер жөнінде хабарланады.

<b>Жүйе ағзалары класы</b>	<b>Өте жиі (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Жиі (<math>\geq 1/100</math>-ден <math>&lt; 1/10</math> дейін)</b>	<b>Жиі емес (<math>\geq 1/1000</math>-нан <math>&lt; 1/100</math> дейін)</b>	<b>Сирек (<math>\geq 1/10000</math>-нан <math>&lt; 1/1000</math> дейін)</b>
<b>Инфекциялар және инвазиялар</b>	Инфекциялар /оппортунистік инфекциялар (мысалы, латентті вирустардың, соның ішінде, герпес және Эпштейн-Барр вирустарының қайта белсенділенуі, үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия сияқты), пневмония			Лимфопролиферациялық бұзылулар (EBV-астасқан)
<b>Қатерсіз, қатерлі және анықталмаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса)</b>		Миелодисплазия синдромы және жедел миелоидты лейкоз (осының алдындағы, қатар жүретін немесе кейінгі алкилдеуші агенттермен, топоизомераза тежегіштерімен немесе		

		сәулеленумен байланысты)		
<b>Қан және лимфа жүйесі бұзылыстары</b>	Нейтропения, анемия, тромбоцитопения	Миелосупрессия		
<b>Иммундық жүйе бұзылулары</b>			Аутоиммундық бұзылулар (соның ішінде, аутоиммундық гемолиттік анемия, тромбоцитопениялық пурпура, пемфигус, Эванс синдромы, жүре пайда болған гемофилия)	
<b>Метаболизм және тамақтану бұзылыстары</b>		Анорексия	Ісік лизисі синдромы (бүйрек жеткіліксіздігін, метаболизмдік ацидоз, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперурикемия, гематурия, уратты кристаллурия, гиперфосфатемияны қоса)	
<b>Жүйке жүйесінің</b>		Шеткері невропатия	Сананың шатасуы	Қозу, құрысулар,

<b>бұзылулары</b>				кома
<b>Көру қабілетінің бұзылулары</b>		Көру қабілетінің бұзылулары		Көру жүйкесінің невриті, көру нейропатиясы және соқырлық
<b>Жүрек бұзылулары</b>				Жүрек жеткіліксіздігі, аритмия
<b>Респираторлық, кеуде және көкірек ортасы бұзылыстары</b>	Жөтел		Өкпе уыттылығы (өкпе фиброзын, пневмонит, ентигуді қоса)	
<b>Асқазан-ішек бұзылыстары</b>	Құсу, диарея, жүрек айну	Стоматит	Асқазан-ішектен қан кетулер, ұйқы безі ферменттері көрсеткіштерінің бұзылуы	
<b>Гепато-билиарлы бұзылыстар</b>			Бауыр ферменттері көрсеткіштерінің бұзылуы	
<b>Тері және тері асты шелі бұзылыстары</b>		Бөртпе		Тері обыры, Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермалық некролиз (Лайелл синдромы)
<b>Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі жағдай</b>	Қызба, шаршау, әлсіздік	Ісіну, мукозит, қалтырау, дімкәстану		

### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- флударабинге немесе препараттың басқа компоненттеріне жоғары сезімталдық
- креатинин клиренсі <30 мл/мин болатын бүйрек функциясының айқын бұзылулары
- декомпенсацияланған гемолиздік анемия
- лактация кезеңі

### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Қиын емделетін созылмалы лимфоцитарлық лейкемияны (СЛЛ) емдеу үшін пентостатинмен (дезоксикоформицинмен) біріктіріп Флударабин-Келун-Казфарм қолдану жоғары өкпе уыттылығы салдарынан өліммен аяқталуға жиі әкелген. Сондықтан пентостатинмен біріктіріп Флударабин-Келун-Казфарм қолдану ұсынылмайды.

Флударабин-Келун-Казфарм емдік тиімділігін дипиридамолмен немесе аденозин қармайтын басқа тежегіштермен төмендетуге болады. Цитарабинмен біріктіріп Флударабин-Келун-Казфарм пайдалану кезінде лейкозды жасушалардағы Ага-СТР (цитарабиннің белсенді метаболиті) жасушаішілік жоғары шекті концентрациясы және жасуша ішіндегі бөлінісі артады. Плазмада Ага-С концентрациясы және Ага-СТР шығарылу қарқыны өзгермейді.

### **Айрықша нұсқаулар**

#### *Миелосупрессия*

Флударабин-Келун-Казфарм препаратымен ем қабылдайтын пациенттерде сүйек кемігінің ауыр бәсеңдеуі, атап айтқанда, анемия, тромбоцитопения және нейтропения хабарланды. Ересектерде ауқымды ісіктерді Флударабин-Келун-Казфарммен емдеу кезінде гранулоциттер санының орта есеппен емдеу басталғаннан 13-ші күні (3-25 күн), тромбоциттердің орта есеппен 16-шы күні (2-32 күн) көбірек төмендеуі байқалады.

Пациенттердің көпшілігінде ауру нәтижесінде немесе алдын ала миелосупрессиялық ем нәтижесі ретінде бастапқы деңгейдегі гематологиялық бұзылулар болды.

Миелосупрессия жинақталу сипатында болуы мүмкін. Химиялық емнен туындаған сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі жиі қайтымды болады, препаратпен ем кезінде гематологиялық көрсеткіштерге мұқият мониторинг керек.

Флударабин-Келун-Казфарм айқын уыттылық әсер көрсете алатын антибластомды дәрі болып табылады. Препаратты қолданғанда пациенттер гематологиялық және гематологиялық емес уыттылық әсерлерінің белгілерін анықтау тұрғысынан мұқият медициналық қадағалауда болуы тиіс.

Флударабинмен емдеуде анемия, нейтропения және тромбоцитопенияны анықтау үшін шеткері қан көрсеткіштерін мезгіл-мезгіл бағалау ұсынылады.



Ересектерде кейде өліммен аяқталатын панцитопениямен көрініс беретін сүйек кемігінің үш желілі гипоплазиясы немесе аплазиясы дамыған бірнеше жағдай хабарланған. Клиникалық мәнді панцитопения ұзақтығы 2 айдан 1 жылға дейінгі шекте құбылды. Аталған көріністер алдын ала емделген де, емделмеген де пациенттерде анықталған.

Егер қан түзетін дің жасушаларының сынамаларын әріқарай іріктеу қарастырылса, басқа цитоуытты препараттар сияқты, Флударабин-Келун-Казфарммен сақтық таныту керек.

#### *Аутоиммундық бұзылулар*

Анамнезінде қандай да бір аутоиммундық үдерістердің бар-жоғына, сондай-ақ Кумбс сынамасының нәтижесіне байланыссыз, Флударабин-Келун-Казфарммен емдеу кезінде немесе одан кейін өмірге қатерлі, ал кейде өлімге де ұшырататын аутоиммундық реакциялардың (аутоиммундық гемолиздік анемия, аутоиммундық тромбоцитопения, тромбоцитопениялық пурпура, пемфигус, Эванс синдромы) туындауы сипатталған. Гемолиздік анемиямен науқастардың көпшілігінде флударабинмен түрткі болатын сынамадан соң гемолиз қайталануы болды. Флударабин-Келун-Казфарммен емделіп жүрген науқастар гемолиз белгілерінің білінуі тұрғысынан мұқият қадағалануы тиіс.

Гемолиз дамыған жағдайда Флударабин-Келун-Казфарммен емді тоқтату ұсынылады. Аутоиммундық гемолиздік анемия кезінде кеңінен тараған емдеу шаралары сәулеленген қанды трансфузиялау және глюкокортикостероидтармен емдеу болып табылады.

#### *Нейроуыттылық*

Флударабинді ұзақ уақыт қолданудың орталық жүйке жүйесіне әсерлері белгісіз. Алайда кейбір зерттеулерде вена ішіне ұсынылатын дозасын салыстырмалы ұзақ уақыт (26 емдеу курсына дейін) қолданғанда флударабиннің пациенттерге жағымдылығы қанағаттанарлық болғаны көрсетілген.

Неврологиялық әсерлер белгілерін анықтау үшін пациенттер мұқият медициналық бақылауда болуы тиіс.

Жедел лейкозы бар пациенттерде оңтайлы дозаларын анықтау мақсатында жүргізілген зерттеулерде жоғары дозаларын қолдану кезіндегі ауыр неврологиялық зардаптар, соның ішінде, соқырлық, кома және өлім флударабиннің венаішілік түрімен байланысты болды. Симптомдары соңғы дозадан бастап 21-ден 60 күнге дейін білінген. Осы орталық жүйке жүйесінің ауыр уытты зақымдануы ұсынылуынан шамамен төрт есе асып кететін венаішілік дозаларын (5-7 күн бойы 96 мг/м<sup>2</sup>/күн) алған пациенттердің 36%-да туындаған. СЛЛ үшін ұсынылатын диапазондағы дозаларды алған пациенттерде орталық жүйке жүйесінің ауыр уыттылығы (кома, құрысулар және қозу) немесе ара-тұра сананың шатасуы сирек туындады.

Постмаркетингтік кезеңде нейроуыттылықтың клиникалық зерттеулерден ертерек немесе кешірек болғаны жөнінде хабарланды.

Флударабин препаратын қабылдау лейкоэнцефалопатия, жедел уытты лейкоэнцефалопатия немесе қайтымды лейкоэнцефалопатиялық синдромдарға әкелуі мүмкін. Олар туындауы мүмкін:

• *ұсынылатын дозасында*

Флударабин препараты лейкоэнцефалопатиямен, жедел уытты лейкоэнцефалопатиямен немесе қайтымды лейкоэнцефалопатиялық синдроммен байланысты дәрілік препараттармен біріктірілімде немесе одан кейін қабылданғанда.

Флударабин препараты бассүйектік немесе жалпы сәулелену, қан түзетін жасушалар трансплантациясы, ҚҚТ (қожайынға қарсы трансплантат) реакциясы, бүйрек функциясының бұзылуы және бауыр энцефалопатиясы сияқты басқа қауіп факторлары бар пациенттерге тағайындалғанда.

• *ұсынылатын дозасынан жоғары дозаларда*

Лейкоэнцефалопатия, жедел уытты лейкоэнцефалопатия немесе қайтымды лейкоэнцефалопатиялық синдром симптомдары бас ауырумен, жүрек айнумен және құсумен, құрысулармен, көрмей қалу сияқты көру қабілетінің бұзылуымен, сезім ағзалары функциясының бұзылуымен және ошақтық неврологиялық симптоматикамен қатар жүруі мүмкін. Қосымша болатын жағымсыз әсерлері оптикалық неврит және папиллит, сананың шатасуы, ұйқышылдық, қозу, парапарез/тетрапарез, бұлшықеттердің түйілуі және несепті ұстай алмаумен қатар жүруі мүмкін.

Лейкоэнцефалопатия, жедел уытты лейкоэнцефалопатия немесе қайтымды лейкоэнцефалопатиялық синдром симптомдары қайтымсыз, өмірге қатерлі болуы немесе өлімге ұшыратуы мүмкін. Лейкоэнцефалопатия, жедел уытты лейкоэнцефалопатия немесе қайтымды лейкоэнцефалопатиялық синдром симптомдары күдік тудырған әр жолы флударабинмен емдеуді тоқтату қажет. Пациенттерге мониторинг жасау және миды сканирден өткізу, дұрысы, МРТ пайдалану керек. Егер диагноз расталса, флударабинмен емдеу түпкілікті тоқтатылуы тиіс.

*Ісіктің ыдырау синдромы*

Ауқымды ісік көлемдері бар СЛЛ бар пациенттерде ісік лизисі синдромы хабарланды. Флударабин-Келун-Казфарм препараты емдеудің алғашқы аптасында-ақ жауап реакциясын туғызуы мүмкін екендіктен, осы асқынудың даму қаупі бар пациенттер үшін сақтандыру шараларын қабылдау керек, сондықтан осы пациенттерді бірінші емдеу курсы кезінде ауруханаға жатқызу кеңесін беруге болады.

*«Қожайынға қарсы трансплантат» (ҚҚТ) реакциясы*

Гемотрансфузиялау нәтижесінде туындайтын «қожайынға қарсы трансплантат» реакциясы («қожайынға» қарсы трансфузияланатын иммунокомпетентті лимфоциттер реакциясы) Флударабин-Келун-Казфарммен ем қабылдаған науқастарға сәулеленбеген қан құюдан кейін байқалған. Осы емшаралар салдарынан өліммен аяқталудың жоғары жиілігі хабарланған. Осыған орай, трансфузия себебінен болатын ҚҚТ реакциясының туындау қауіптерін азайта түсу үшін, гемотрансфузиялар

қажет болатын немесе флударабинмен емделіп жүрген немесе ем алған пациенттерге тек сәулеленген қан құю керек.

#### *Тері обыры*

Флударабин-Келун-Казфарм препаратымен ем кезінде немесе одан кейін кейбір пациенттерде бұрыннан бар тері обырының өсуінің күшеюі немесе кенеттен өршуі, сондай-ақ тері обырының дамуы хабарланды.

#### *Науқастың әлсіреген күйі*

Флударабин-Келун-Казфарм әлсіреп кеткен науқастарға қауіп/пайда арақатынасын мұқият бағалаудан кейін сақтықпен тағайындалуы тиіс. Бұл, әсіресе, сүйек кемігі функциясының айқын бұзылулары (тромбоцитопения, анемия және/немесе гранулоцитопения), анамнезінде иммунтапшылығы немесе оппортунистік инфекциялары бар пациенттерге қатысты.

#### *Бүйрек функциясының бұзылуы*

Плазманың негізгі метаболиті 2-фтор-ара-А жалпы клиренсі креатинин клиренсімен өзара байланысты көрсетеді, бұл қосылыстың элиминациясы үшін бүйректік экскреция жолының маңызды екенін білдіреді. Бүйрек функциясы төмендеп кеткен пациенттер организмге әсердің (AUC 2F-ara-A) жоғары екенін көрсетті. Жалпы, бүйрек функциясы бұзылған (креатинин клиренсі <70 мл/мин) пациенттер туралы шектеулі клиникалық деректер бар.

Флударабин-Келун-Казфарм препаратын бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер абайлап қабылдауы тиіс. Бүйрек функциясының орташа бұзылулары (креатинин клиренсі 30-дан 70 мл/мин дейін) бар пациенттерде доза 50% азайтылуы тиіс, ал пациент мұқият мониторингте болуы тиіс. Флударабин препаратымен емдеу, егер креатинин клиренсі <30 мл/мин болса, қарсы көрсетілімді.

#### *Егде жастағы адамдар*

Егде жастағы (75 жастан асқан) науқастарда флударабин қолдану жөніндегі клиникалық деректер санының жеткіліксіз екеніне байланысты, препарат осы жаста сақтықпен тағайындалуы тиіс.

65 жастағы немесе одан асқан пациенттерде креатинин клиренсі емдеу басталғанша бағалануы тиіс.

#### *Жүктілік*

Препарат, аса қажет болатын жағдайларды қоспағанда (яғни, өмірге қатерлі оқиғалар туындағанда, емдеудің пайдасына зиянсыз баламалы, қауіпсіздеу, қолжетімді ем болмағанда, емделмеуге болмайтын жағдайда), жүктілік кезінде пайдаланылмауы тиіс. Препараттың шарана үшін зор уыттылығы сипатталады. Препаратты егер ықтималды пайдалары шаранаға төнетін зор қауіпті ақтайтын жағдайда ғана тағайындауға болады. Әйелдер флударабинмен емделу кезінде жүкті болып қалмауы тиіс. Бала туу жасындағы әйелдер шарана үшін зор қауіптіліктен хабардар болуы тиіс.

### *Контрацепция*

Бала туу жасындағы әйелдер немесе фертильді ерлер ем кезінде және ем тоқтатылған соң, кем дегенде, 6 ай бойы тиімді контрацепция шараларын қабылдауы тиіс.

### *Вакцинация*

Флударабинмен емделу кезінде және одан кейін тірі вакциналармен вакцинациядан сақтану керек.

*Флударабин-Келун-Казфарм препаратымен бастапқы емдеуден кейін қайталап емдеу нұсқалары*

Флударабин препаратына сезімтал емес пациенттердің көпшілігі хлорамбуцилге де сезімталдығы жоқ екенін көрсеткендіктен, флударабинге клиникалық жауап бермейтін пациенттер флударабин препаратымен бастапқы емделуден соң хлорамбуцилге ауысудан сақтану керек.

### *Лактация*

Препараттың немесе оның метаболиттерінің организмнен ана сүтіне бөлінуі белгісіз.

Алайда клиникаға дейінгі деректер негізінде флударабин фосфаты және/немесе метаболиттері ана қанынан сүтіне өтеді деп санауға дәлел бар. Емшекпен қоректенетін балаларда флударабиннің ауыр жағымсыз реакцияларының ықтималдығына орай препарат бала емізетін аналарға қарсы көрсетілімді.

*Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Автокөлікті және басқа аса қауіпті механизмдерді басқару кезінде сақтық шарасын қадағалау керек. Препарат көлік құралын жүргізу және басқару қабілетін төмендетуі мүмкін, өйткені қатты қажу, әлсіздік, көру қабілетінің бұзылуы, сананың шатасуы, қозу және құрысулар байқалды.

### **Артық дозалануы**

*Симптомдары:* лейкоэнцефалопатия, жедел уытты лейкоэнцефалопатия немесе қайтымды лейкоэнцефалопатиялық синдром вена ішіне енгізілген препараттың жоғары дозаларымен байланысты болды. Симптомдар бас ауыруын, жүрек айну мен құсуды, құрысуларды, көрмей қалу сияқты көру қабілетінің бұзылуын, сезім ағзаларының өзгеруін және ошақтық неврологиялық бұзылуларды қамтуы мүмкін.

Қосымша жағымсыз әсерлер оптикалық неврит пен папиллит, сананың шатасуын, ұйқышылдық, қозу, парапарез/тетрапарез, бұлшықет түйілуін, несепті ұстай алмауды қамтуы мүмкін. Баяу басталатын соқырлық, кома және өліммен сипатталатын орталық жүйке жүйесіндегі қайтымсыз өзгерістер, сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі салдарынан болатын айқын тромбоцитопения және нейтропения. Сүйек кемігінің бәсеңдеуі салдарынан болатын ауыр тромбоцитопения және нейтропения жоғары дозалар қабылдаумен байланысты.

*Емі:* препарат енгізуді тоқтату және демеуші ем жүргізу. Арнайы антидоты жоқ.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

Көк түсті алмалы-салмалы пластмасса қақпағы және алюминий қалпақшамен бекітілген резеңке тығыны бар I типті түссіз шыны құтыларға 2 мл құйылады.

Медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге 1 құтыдан картон қорапшаға салынады.

### **Сақтау шарттары**

2-8°C температурада, құрғақ, жарықтан қорғалған жерде сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші ұйымның атауы және елі**

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан

### **Тіркеу куәлігінің иесінің атауы және елі**

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан

### **Қаптаушы ұйымның атауы және елі**

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан

### **Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар)**

**сапасына қатысты шағымдар қабылдайтын ұйымның мекенжайы**

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы,

Қарасай ауданы, Елтай а.о, Көкөзек а., тел./факс: 8 (727) 312-14-01

e-mail: [kelun\\_reg@mail.ru](mailto:kelun_reg@mail.ru)

### **Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйым**

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы,

Қарасай ауданы, Елтай а.о, Көкөзек а., тел./факс: 8 (727) 312-14-01

e-mail: [kelun\\_reg@mail.ru](mailto:kelun_reg@mail.ru)