

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от « 14 » сентября 2017 г.  
№ N010423

---

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
Флударабин**

**Торговое название**

Флударабин-Келун-Казфарм

**Международное непатентованное название**

Флударабин

**Лекарственная форма**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/2 мл

**Состав**

1 мл концентрата содержит

*активное вещество* - флударабина фосфат 25 мг

*вспомогательные вещества*: маннитол, натрия гидроксид, вода для инъекций.

**Описание**

Прозрачный, бесцветный или слегка коричневатого-желтого цвета раствор, свободный от посторонних частиц.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы. Противоопухолевые препараты. Антиметаболиты. Пуриновые аналоги. Флударабин.

Код АТХ L01BB05

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика**

*Фармакокинетика флударабина (2F-ara-A) в плазме крови и моче*

Фармакокинетика флударабина была изучена после внутривенного применения препарата путем быстрой инъекции ударной дозы и кратковременной инфузии, а также последующей длительной инфузии и

затем пероральной дозы флударабина фосфата (флударабин, 2-фтор-ара-АМФ).

Не было найдено четкой корреляции между фармакокинетикой 2-фтор-ара-А и эффективности лечения у больных раком.

Однако частота нейтропении и изменения гематокрита показали дозозависимый характер цитотоксического действия флударабина фосфата в виде угнетения гематопоеза.

#### *Распределение и метаболизм*

Флударабина фосфат (2-фтор-ара-АМФ) является водорастворимым предшественником флударабина (2-фтор-ара-А), который в организме человека быстро и полностью дефосфорилируется до нуклеозида 2-фтор-ара-А. Связь с белками плазмы крови незначительная. Другой метаболит, 2-фтор-ара-гипоксантин, который является основным метаболитом в организме собаки, обнаруживается только в человеческом организме в минимальных количествах.

После однократного введения  $25 \text{ мг/м}^2$  2-фтор-ара-АМФ больным хроническим лимфолейкозом в течение 30 минут, средняя максимальная концентрация 2-фтор-ара-А в плазме крови достигала уровня 3,5 - 3,7 мкМ к окончанию инфузии. Соответствующие уровни флударабина (2-фтор-ара-А) после пятой дозы показали умеренную кумуляцию со средними максимальными уровнями 4,4 - 4,8 мкМ в конце инфузии. В течение 5-дневного графика лечения уровень флударабина (2-фтор-ара-А) в плазме увеличивался приблизительно в два раза. Но кумуляция флударабина (2-фтор-ара-А) после нескольких циклов лечения может не отмечаться.

После окончания инфузии наблюдалось трёхфазное снижение максимальной концентрации с периодом полувыведения начальной фазы около 5 минут, промежуточной – 1 - 2 часа и терминальной – около 20 часов.

В ходе изучения фармакокинетики флударабина (2-фтор-ара-А) сравнение результатов показало, что средний общий плазменный клиренс (CL) составляет  $79 \pm 40 \text{ мл/мин/м}^2$  ( $2,2 \pm 1,2 \text{ мл/мин/кг}$ ), а средний объем распределения ( $V_{ss}$ ) –  $83 \pm 55 \text{ л/м}^2$  ( $2,4 \pm 1,6 \text{ л/кг}$ ).

Данные показали высокую межиндивидуальную вариабельность. После внутривенного и перорального приема флударабина фосфата концентрация

2-фтор-ара-А в плазме и площади под кривой «концентрация-время» увеличивалась в линейной зависимости от дозы, тогда как период полувыведения, плазменный клиренс и объемы распределения оставались постоянными вне зависимости от дозы.

#### *Выведение*

2-фтор-ара-А выводится, в основном, через почки. От 40 до 60% от введенной внутривенной дозы выделяется с мочой.

#### *Характеристики больных*

У лиц с нарушенной функцией почек наблюдалось уменьшение общего клиренса препарата, что указывает на необходимость снижения дозы.

Исследования *in vitro* с белками плазмы крови выявили отсутствие выраженной тенденции к связыванию 2-фтор-ара-А с белками.

#### *Фармакокинетика флударабина трифосфата на клеточном уровне*

2-фтор-ара-А активно транспортируется в лейкоэмические клетки, после чего рефосфорилируется до монофосфата и затем частично до ди- и трифосфата. Трифосфат (2-фтор-ара-АТФ) является основным внутриклеточным метаболитом и единственным из известных метаболитов, обладающих цитотоксической активностью. Максимальный уровень 2-фтор-ара-АТФ в лейкоэмических лимфоцитах пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) наблюдался, в среднем, к 4 часам и характеризовался значительным колебанием от средней пиковой концентрации, составляющей около 20 мкМ. Концентрация 2-фтор-ара-АТФ в лейкоэмических клетках была также значительно выше, чем его максимальная концентрация в плазме крови, что указывает на кумуляцию вещества в клетках-мишенях. При инкубации лейкозных лимфоцитов *in vitro* была выявлена линейная зависимость между внеклеточной экспозицией 2-фтор-ара-А (которая зависит от концентрации 2-фтор-ара-А и продолжительности инкубации) и внутриклеточной концентрацией 2-фтор-ара-АТФ.

#### **Фармакодинамика**

Флударабин-Келун-Казфарм содержит флударабина фосфат, водорастворимый фторированный нуклеотидный аналог противовирусного агента, видарабина, 9- β-D- арабинофуранозиладенина (ара-А), который относительно устойчив к дезаминированию аденозиндезаминазой. В организме человека флударабина фосфат быстро дефосфорилируется до 2-фтор-ара-А, который, захватывается клетками и затем внутриклеточно фосфорилируется дезоксицитидинкиназой до активного трифосфата (2-фтор-ара-АТФ). Этот метаболит ингибирует РНК-редуктазу, ДНК-полимеразу (альфа, дельта и ипсилон), ДНК-праймазу и ДНК-лигазу, что ведет к нарушению синтеза ДНК. Кроме того, частично ингибируется РНК-полимераза II с последующим снижением синтеза белка.

Несмотря на то, что некоторые аспекты механизма действия 2-фтор-ара-АТФ еще недостаточно ясны, предполагается, что доминирующим фактором является действие на синтез ДНК, РНК и протеинов, способствующее задержке роста клеток. Кроме того, исследования *in vitro* показали, что воздействие 2-фтор-ара-А на лимфоциты пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) активирует механизм интенсивной фрагментации ДНК и апоптоза.

#### **Показания к применению**

- лечение В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза у пациентов с достаточным резервом костного мозга.

Терапия Флударабином, как препаратом терапии первой линии, должна быть инициирована только у пациентов с прогрессирующим заболеванием на стадии III/IV по системе RA1 (по системе Binet - на стадии C) либо на

стадии I/II по системе RAI (по системе Binet – на стадии A/B), когда у пациента наблюдаются симптомы болезни или признаки прогрессирующего заболевания.

### **Способ применения и дозы**

Рекомендованная доза составляет 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела ежедневно в течение 5 последовательных дней каждые 28 дней путем внутривенного введения.

Требуемую дозу (рассчитанную исходя из поверхности тела больного) набирают в шприц. Затем эту дозу разводят в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно струйно медленно или разводят в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно примерно в течение 30 минут. Рекомендуется назначать Флударабин до достижения терапевтического ответа (полной или частичной ремиссии), который обычно наблюдается после шести циклов и затем назначение препарата должно быть прекращено.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с нарушениями функции почек отмечалось повышение площади под фармакокинетической кривой флударабина фосфата. При клиренсе креатинина от 30-70 мл/мин дозу препарата необходимо снизить до 50%.

Для оценки токсичности у этих пациентов необходим постоянный гематологический контроль.

#### *Печеночная недостаточность*

Нет данных относительно применения флударабина пациентами с заболеваниями печени. В отношении такой группы пациентов применение Флударабина-Келун-Казфарм следует осуществлять с осторожностью и назначать, только если потенциальная польза превышает потенциальный риск.

#### *Дети*

Флударабин-Келун-Казфарм не рекомендуется для применения у детей в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Так как существующие данные относительно применения Флударабина-Келун-Казфарм пожилыми людьми (>75 лет) недостаточны, применение в данной возрастной группе должно осуществляться с осторожностью. У пациентов старше 65 лет клиренс креатинина должен быть измерен до начала лечения.

#### *Способ применения*

Флударабин-Келун-Казфарм следует принимать под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт в проведении противоопухолевой терапии.

Флударабин-Келун-Казфарм следует вводить только внутривенно!

Не получено ни одного сообщения о случае внесосудистого введения флударабина, которое могло бы привести к серьезным местным побочным

реакциям. Однако необходимо избегать случайного внесосудистого попадания препарата.

### **Побочные действия**

Наиболее частыми побочными эффектами флударабина являются миелосуппрессия (нейтропения, тромбоцитопения и анемия), инфекция, включая пневмонию, кашель, лихорадку, усталость, слабость, тошноту, рвоту и диарею. Другим частым побочным эффектом включают озноб, отек, недомогание, периферическую невропатию, нарушения зрения, анорексию, мукозит, стоматит и кожную сыпь. Серьезные оппортунистические инфекции имели место у пациентов, получавших Флударабин-Келун-Казфарм. Зарегистрированы погибшие в результате серьезных побочных действий.

В приведенной ниже таблице сообщается о побочных действиях с помощью класса органов системы MedDRA (Медицинский словарь для регуляторной деятельности).

<b>Класс органов системы</b>	<b>Очень часто (≥1/10)</b>	<b>Часто (От ≥1/100 до &lt;1/10)</b>	<b>Нечасто (От ≥1/ 1000 до &lt;1/100)</b>	<b>Редко (От ≥1/10000 до &lt;1/1000)</b>
<b>Инфекции и инвазии</b>	Инфекции/оппортунистические инфекции (как например реактивация латентных вирусов, в том числе, вирусов герпеса и Эпштейна-Барра, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия), пневмония			Лимфопролиферативные нарушения (EBV-ассоциированное)
<b>Новообразование доброкачественные, злокачественные</b>		Миелодиспластический синдром и острый миелоидный		

<p><b>ные и неуточненны е (включая кисты и полипы)</b></p>		<p>лейкоз (связанный с предшествую- щей, сопутствующей или последующей обработкой алкилирую- щими агентами, ингибиторами топоизомера- зы или облучением)</p>		
<p><b>Расстройства крови и лимфатическ ой системы</b></p>	<p>Нейтропе- ния, анемия, тромбоцито- пения</p>	<p>Миелосупрес- сия</p>		
<p><b>Нарушения иммунной системы</b></p>			<p>Аутоиммун- ные нарушения (в том числе аутоиммун- ная гемоли- тическая анемия, тромбоцито- пеническая пурпура, пемфигус, синдром Эванса, приобретен- ная гемофилия)</p>	
<p><b>Метаболизм и расстройства питания</b></p>		<p>Анорексия</p>	<p>Синдром лизиса опухоли (включая почечную недостаточ- ность, метаболиче- ский ацидоз,</p>	

			гиперкалиемию, гипокальциемию, гиперурикемию, гематурию, уратную кристаллурию, гиперфосфатемию)	
<b>Нарушения нервной системы</b>		Периферическая невропатия	Спутанность сознания	Возбуждение, судороги, кома
<b>Нарушения зрения</b>		Визуальные нарушения		Неврит зрительного нерва, зрительная нейропатия и слепота
<b>Сердечные нарушения</b>				Сердечная недостаточность, аритмия
<b>Респираторные, грудные и средостенные расстройства</b>	Кашель		Легочная токсичность (включая легочный фиброз, пневмонит, одышку)	
<b>Желудочно-кишечные расстройства</b>	Рвота, диарея, тошнота	Стоматит	Желудочно-кишечные кровотечения, нарушение показателей ферментов поджелудочной железы	
<b>Гепатобилиарные расстройства</b>			Нарушение показателей ферментов печени	

<b>Расстройства кожи и подкожной клетчатки</b>		Сыпь		Рак кожи, синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)
<b>Общие расстройства и состояние места введения</b>	Лихорадка, усталость, слабость	Отек, мукозит, озноб, недомогание		

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к флударабину или другим компонентам препарата
- выраженные нарушения функции почек с клиренсом креатинина <30 мл/мин
- декомпенсированная гемолитическая анемия
- период лактации

### **Лекарственные взаимодействия**

Применение Флударабина-Келун-Казфарм в комбинации с пентостатином (дезоксикоформицином) для лечения трудноизлечимой хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ) часто приводило к летальному исходу из-за высокой легочной токсичности. Поэтому применение Флударабина-Келун-Казфарм в комбинации с пентостатином не рекомендуется.

Терапевтическая эффективность Флударабина-Келун-Казфарм может быть снижена дипиридамолом или другими ингибиторами захвата аденозина.

Во время использования Флударабина-Келун-Казфарм в сочетании с цитарабином повышается внутриклеточная пиковая концентрация и внутриклеточное выделение Ага-СТР (активный метаболит цитарабина) в лейкозных клетках. Концентрация Ага-С в плазме и интенсивность выведения Ага-СТР не изменяются.

### **Особые указания**

#### *Миелосупрессия*

Сообщалось о тяжелом угнетении костного мозга, в частности, анемии, тромбоцитопении и нейтропении у пациентов, принимающих лечение препаратом Флударабин-Келун-Казфарм. При терапии Флударабином-Келун-Казфарм солидных опухолей у взрослых наибольшее снижение числа гранулоцитов в среднем наблюдается на 13 день (3-25 день) от начала лечения, тромбоцитов – в среднем на 16 день (2-32 день).



Большинство пациентов имели гематологические нарушения на исходном уровне в результате заболевания или как результат предварительной миелосупрессивной терапии.

Миелосупрессия может носить кумулятивный характер. Угнетение функции костного мозга, вызванное химиотерапией, часто является обратимым, при терапии препаратом необходим тщательный мониторинг гематологических показателей.

Флударабин-Келун-Казфарм является антибластомным средством, которое может оказывать выраженное токсическое влияние. При применении препарата пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет выявления признаков гематологических и негематологических токсических эффектов.

При терапии Флударабином рекомендуется периодически оценивать показатели периферической крови для выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопении.

Сообщалось о нескольких случаях развития трехлинейной гипоплазии или аплазии костного мозга у взрослых, проявляющихся панцитопенией, иногда со смертельным исходом. Продолжительность клинически значимой панцитопении колебалась в пределах от 2 месяцев до 1 года. Данные эпизоды были выявлены как у предварительно леченных, так и нелеченых пациентов.

Как и с другими цитотоксическими препаратами, следует проявлять осторожность с Флударабином-Келун-Казфарм, если рассматривается дальнейший отбор проб кроветворных стволовых клеток.

#### *Аутоиммунные нарушения*

Вне зависимости от наличия каких-либо аутоиммунных процессов в анамнезе, а также результатов пробы Кумбса было описано возникновение угрожающих жизни, а иногда и смертельных аутоиммунных реакций (аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, пемфигус, синдром Эванса) во время или после лечения Флударабином-Келун-Казфарм. У большинства больных с гемолитической анемией отмечался рецидив гемолиза после провокационной пробы с флударабином.

Больные, получающие лечение Флударабином-Келун-Казфарм, должны тщательно наблюдаться на предмет появления признаков гемолиза.

В случае развития гемолиза рекомендуется прекращение терапии Флударабином-Келун-Казфарм. Наиболее распространенными лечебными мероприятиями при аутоиммунной гемолитической анемии являются трансфузии облученной крови и терапия глюкокортикостероидами.

#### *Нейротоксичность*

Эффекты длительного применения флударабина на центральную нервную систему неизвестны. Однако в некоторых исследованиях было показано, что при относительно продолжительном применении рекомендованной внутривенной дозы (до 26 курсов терапии) флударабин удовлетворительно переносится пациентами.

Пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением для выявления признаков неврологических эффектов.

При применении в высоких дозах в исследованиях с целью определения оптимальных доз у пациентов с острым лейкозом, тяжелые неврологические последствия, в том числе слепота, кома и смерть, связаны с внутривенной формой флударабина. Симптомы появлялись от 21 до 60 дней от последней дозы. Это тяжелое токсическое поражение центральной нервной системы возникало у 36% пациентов, получавших внутривенные дозы примерно в четыре раза превышающие (96 мг/м<sup>2</sup> /день в течение 5 - 7 дней) рекомендуемые. У пациентов, получавших дозы в диапазоне рекомендованных для ХЛЛ, редко возникала тяжелая токсичность центральной нервной системы (кома, судороги и возбуждение) или нечасто спутанность сознания.

В постмаркетинговом периоде сообщалось, что нейротоксичность происходила раньше или позже, чем в клинических исследованиях.

Прием препарата флударабина может приводить к лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или обратимым лейкоэнцефалопатическим синдромам. Они могут возникать:

- *при рекомендованной дозе*

Когда препарат Флударабин принимается после, или в комбинации с лекарственными препаратами, связанными с лейкоэнцефалопатией, острой токсической лейкоэнцефалопатией или обратимым лейкоэнцефалопатическим синдромом.

Когда препарат Флударабин назначается пациентам с другими факторами риска, такими как черепное или общее облучение, трансплантация кроветворных клеток, реакция ТПХ (трансплантат против хозяина), нарушение функции почек или печеночная энцефалопатия.

- *при дозах выше, чем рекомендуемая доза*

Лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия или симптомы обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома могут сопровождаться головной болью, тошнотой и рвотой, судорогами, нарушением зрения, такие как потеря зрения, нарушением функции органов чувств и очаговой неврологической симптоматикой. В качестве дополнительных побочных эффектов могут быть оптический неврит и папиллит, спутанность сознания, сонливость, возбуждение, парепарез/тетрапарез, мышечный спазм и недержание мочи.

Лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия или симптомы обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома могут быть необратимыми, жизнеугрожающими или летальными. Каждый раз, когда подозреваются лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия или симптомы обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома, лечение с флударабином необходимо прекратить. Следует проводить мониторинг пациентов и проводить сканирование головного мозга, предпочтительно с

использованием МРТ. Если диагноз подтверждается, терапия с флударабином должна быть окончательно прекращена.

#### *Синдром распада опухоли*

О синдроме лизиса опухоли сообщалось у пациентов с ХЛЛ с большими опухолевыми нагрузками. Так как препарат Флударабин-Келун-Казфарм может вызывать ответную реакцию уже в первую неделю лечения, следует принимать меры предосторожности для пациентов с риском развития этого осложнения, поэтому может быть рекомендована госпитализация для этих пациентов в течение первого курса лечения.

#### *Реакция «Трансплантат против хозяина» (ТПХ)*

Реакция «трансплантат против хозяина» (реакция трансфузируемых иммунокомпетентных лимфоцитов против «хозяина»), возникающая в результате гемотрансфузий, наблюдалась после переливания необлученной крови больным, получавшим лечение Флударабином-Келун-Казфарм. Сообщалось о высокой частоте смертельных исходов, как следствие этих процедур. В связи с этим, для минимизации рисков возникновения реакции ТПХ, обусловленной трансфузией пациентам, которые нуждаются в гемотрансфузиях и которые получают или получали лечение флударабином, следует переливать только облученную кровь.

#### *Рак кожи*

Сообщалось об усилении роста или внезапном обострении имеющегося рака кожи, также как и развитие рака кожи у некоторых пациентов во время или после терапии препаратом Флударабин-Келун-Казфарм.

#### *Ослабленное состояние больного*

Флударабин-Келун-Казфарм должна назначаться с осторожностью после тщательной оценки соотношения риск/польза больным в ослабленном состоянии. Особенно это касается пациентов с выраженным нарушением функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), иммунодефицитом или с оппортунистическими инфекциями в анамнезе.

#### *Нарушение функции почек*

Общий клиренс основного метаболита плазмы 2-фтор-ара-А показывает корреляцию с клиренсом креатинина, что указывает на важность пути почечной экскреции для элиминации соединения. Пациенты со сниженной почечной функцией показали повышенное воздействие на организм (AUC 2F-ara-A). В целом, есть ограниченные клинические данные о пациентах с нарушениями функции почек (клиренс креатинина <70 мл/мин).

Препарат Флударабин-Келун-Казфарм должен приниматься осторожно пациентами с почечной недостаточностью. У пациентов с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина от 30 до 70 мл/мин) доза должна быть уменьшена на 50 %, и пациент должен находиться под тщательным мониторингом. Лечение препаратом Флударабин противопоказано, если клиренс креатинина <30 мл/мин.

#### *Пожилые люди*

В связи с недостаточным количеством клинических данных по применению флударабина у больных пожилого возраста (старше 75 лет) препарат в этом возрасте должен назначаться с осторожностью.

У пациентов в возрасте 65 лет или старше клиренс креатинина должен быть оценен до начала лечения.

#### *Беременность*

Препарат не должен использоваться во время беременности за исключением случаев крайней необходимости (то есть при возникновении ситуации, угрожающей жизни, при отсутствии альтернативного, более безопасного, доступного лечения без ущерба терапевтической пользе, в случае неизбежности лечения). Препарат характеризуется потенциальной токсичностью для плода. Препарат может назначаться только, в том случае если потенциальные выгоды оправдывают потенциальный риск для плода. Женщины должны избегать беременности во время терапии флударабином. Женщины детородного возраста должны быть ознакомлены с потенциальной опасностью для плода.

#### *Контрацепция*

Женщины детородного возраста или фертильные мужчины должны принять эффективные меры контрацепции во время и, по крайней мере, в течение 6 месяцев после прекращения терапии

#### *Вакцинация*

Во время и после лечения флударабином следует избегать вакцинации живыми вакцинами.

#### *Варианты повторного лечения после первоначального лечения препаратом Флударабин-Келун-Казфарм*

Поскольку большинство пациентов невосприимчивых к препарату флударабин показали невосприимчивость и к хлорамбуцилу, то для пациентов с отсутствием клинического ответа на флударабин следует избегать перевода на хлорамбуцил, после первоначального лечения препаратом флударабин.

#### *Лактация*

Неизвестно выделяется ли этот препарат или его метаболиты из организма в материнское молоко.

Однако на основании доклинических данных есть основание считать, что флударабин фосфат и/или метаболиты проникают из материнской крови в молоко.

Из-за вероятности тяжелых побочных реакций флударабина у детей, вскармливаемых грудью, препарат противопоказан кормящим матерям.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Препарат может снизить способность к вождению и управлению транспортным средством, так как наблюдались повышенная утомляемость, слабость, нарушение зрения, спутанность сознания, возбуждение и судороги.

## **Передозировка**

*Симптомы:* лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия, или обратимый лейкоэнцефалопатический синдром были связаны с высокими дозами препарата введенного внутривенно. Симптомы могут включать головную боль, тошноту и рвоту, судороги, нарушение зрения, такие как потеря зрения, изменение органов чувств и очаговые неврологические нарушения.

Дополнительные побочные эффекты могут включать оптический неврит и папиллит, спутанность сознания, сонливость, возбуждение, парепарез/тетрапарез, мышечный спазм, недержание мочи. Необратимые изменения в центральной нервной системе характеризуются замедленной слепотой, кома и смерть, выраженная тромбоцитопения и нейтропения вследствие подавления функции костного мозга. Тяжелая тромбоцитопения и нейтропения, вследствие подавления костного мозга, связаны с приемом высоких доз.

*Лечение:* прекращение введения препарата и проведение поддерживающей терапии. Специфического антидота не существует.

## **Форма выпуска и упаковка**

По 2 мл помещают во флаконы бесцветного стекла типа I с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка и пластмассовой съемной крышкой синего цвета.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре 2-8°C, в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

## **Срок хранения**

2 года

Не применять после истечения срока годности

## **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

## **Наименование и страна организации-производителя**

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

## **Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения**

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

## **Наименование и страна организации-упаковщика**

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)**  
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с.о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01  
e-mail: [kelun\\_reg@mail.ru](mailto:kelun_reg@mail.ru)

**Организация, ответственная за пострегистрационное наблюдение на территории Республики Казахстан за безопасностью лекарственного средства**  
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с.о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01  
e-mail: [kelun\\_reg@mail.ru](mailto:kelun_reg@mail.ru)