УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»
от «30» января 2026 г.
№ _ N092233_____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование
Флударабин-Келун-Казфарм

Международное непатентованное название
Флударабин

Лекарственная форма, дозировка
Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/2 мл

Фармакотерапевтическая группа
Антинеопластические иммуномодулирующие препараты. Антинеопластические препараты. Антиметаболиты. Пуриновые аналоги. Флударабин.
Код АТХ L01BB05

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 RAI (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.

Перечень сведений, необходимых до начала применения
Противопоказания
- гиперчувствительность к флударабину или к любому из вспомогательных веществ препарата
- выраженные нарушения функции почек с клиренсом креатинина <30 мл/мин
- декомпенсированная гемолитическая анемия

- период лактации

Необходимые меры предосторожности при применении
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.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами
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 Ara-CTP (активный метаболит цитарабина) в лейкозных клетках. Концентрация Ara-C в плазме и интенсивность выведения Ara-CTP не изменяются.

Специальные предупреждения
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^2 /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, парапарез/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 должна 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 к управлению транспортными средствами и 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.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Рекомендованная доза составляет 25 мг/м^2 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.

Метод и путь введения

Способ применения

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

Флударабин-Келун-Казфарм следует вводить только внутривенно!

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

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, парапарез/тетрапарез, мышечный спазм, недержание мочи. Необратимые изменения в центральной нервной системе характеризуемые 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.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае
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 эффектам 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.
Очень часто
- инфекции/оппортунистические инфекции (как например реактивация латентных вирусов, в том числе, вирусов герпеса и Эпштейна-Барра, прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия), пневмония
- нейтропения, анемия, тромбоцитопения
- кашель
- рвота, диарея, тошнота
- лихорадка, усталость, слабость
Часто
- миелодиспластический синдром и острый миелоидный лейкоз (связанный с предшествующей, сопутствую-щей или последующей обработкой алкилирующими агентами, ингибиторами топоизомеразы или облучением)
- миелосупрессия
- анорексия
- периферическая невропатия
- визуальные нарушения
- стоматит
- сыпь
- отек, мукозит, озноб, недомогание
Нечасто
- аутоиммунные нарушения (в том числе аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, пемфигус, синдром Эванса, приобретенная гемофилия)
- синдром лизиса опухоли (включая почечную недостаточность, метаболический ацидоз, гиперкалиемию, гипокальциемию, гиперурикемию, гематурию, уратную кристаллурию, гиперфосфатемию)
- спутанность сознания

- легочная токсичность (включая легочный фиброз, пневмонит, одышку)
- желудочно-кишечные кровотечения, нарушение показателей ферментов поджелудочной железы
- нарушение показателей ферментов печени

Редко
- лимфопролиферативные нарушения (EBV-ассоциированное)
- возбуждение, судороги, кома
- неврит зрительного нерва, зрительная нейропатия и слепота
- сердечная недостаточность, аритмия
- рак кожи, синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)

Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)
- кровоизлияние в мозг, лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии
- легочное кровотечение
- геморрагический цистит

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК
http://www.ndda.kz

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

1 мл концентрата содержит

активное вещество - флударабина фосфат 25 мг

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

Описание, внешнего вида, запаха, вкуса

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

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.

Срок хранения
2 года
Не применять после истечения срока годности.
Условия хранения
Хранить при температуре 2-8°С, в сухом, защищенном от света месте.
Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Сведения о производителе
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан,
Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек, 1147,
тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Держатель регистрационного удостоверения
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан,
Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек, 1147,
тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства.
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек, № 1147, тел/факс: +7 771 588 72 17 , e-mail: kelun_farmakonadzor@mail.ru