

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 004028 - 221216

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ФЛУДАРАБЕЛ®

Регистрационный номер:

Торговое название: Флударабел®

Международное непатентованное название: Флударабин

Химическое название: 9-(5-O-Фосфоно-β-D-арабинофуранозил)-2-фтор-9Н-пурин-6-амин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав: 1 таблетка содержит:

Действующее вещество: флударабина фосфат - 10,0 мг;

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 60,0 мг, крахмал кукурузный - 9,0 мг, кросповидон - 3,0 мг, магния стеарат - 1,5 мг, кремния диоксид коллоидный - 0,75 мг, целлюлоза микрокристаллическая - до 150,0 мг;

Состав оболочки: гипромеллоза - 1,39 мг, титана диоксид - 0,72 мг, краситель железа оксид желтый - 0,06 мг, макрогол 400 - 0,33 мг.

Описание: Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухоловое средство, антиметаболит

Код АТХ: L01BB05

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика:

Препарат Флударабел® содержит в качестве активного вещества флударабина фосфат, водорастворимый фторированный нуклеотидный аналог противовирусного агента видарабина, 9-β-D-арабинофуранозиладенина (ара-А), который относительно устойчив к дезаминированию аденоzindezaminazой.

В организме человека флуорадабина фосфат быстро дефосфорилируется до 2-фтор-ара-А, который, захватываясь клетками, затем внутриклеточно фосфорилируется 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 ингибитируется РНК-полимераза II с последующим снижением белкового синтеза.

Исследования *in vitro* показали, что воздействие 2-фтор-ара-А на лимфоциты пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) активирует механизм интенсивной фрагментации ДНК и апоптоза. Токсичен. Обладает тератогенной активностью. Мутагенными свойствами не обладает.

Фармакокинетика:

Не было выявлено четкой корреляции между фармакокинетикой флударабина и его лечебным эффектом у онкологических пациентов, при этом частота обнаружения нейтропении и изменения гематокрита является дозозависимой.

Флударабина фосфат (2-фтор-ара-АМФ) в организме человека быстро и полностью дефосфорилируется до нуклеозида 2-фтор-ара-А. Связывание с белками плазмы крови незначительное.

2-фтор-ара-А выводится преимущественно почками.

2-фтор-ара-А активно транспортируется в лейкемические клетки, после чего рефосфорилируется до монофосфата и частично до ди- и трифосфата. Трифосфат (2-фтор-ара-АТФ) является основным внутриклеточным метаболитом и единственным из известных метаболитов, обладающих цитотоксической активностью. Концентрация 2-фтор-ара-АТФ в лейкимических клетках была значительно выше, чем его максимальная концентрация в плазме, что указывает на кумуляцию вещества в опухолевых клетках. Период полувыведения 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней составляет в среднем от 15 до 23 ч.

После приема внутрь максимальная концентрация (C_{max}) (20-30% от концентрации, определяемой к концу внутривенной инфузии) в крови наблюдается через 1-2 ч. Биодоступность составляет 50-65%. Пища незначительно (менее 10%) увеличивает площадь под кривой концентрация-время (AUC) и снижает T_{max} (время достижения максимальной концентрации) и C_{max} не изменяет период полувыведения.

При хронической почечной недостаточности клиренс 2-фтор-ара-А снижается.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) (в качестве терапии первой линии). Терапия препаратом Флударабел® в качестве терапии первой линии может быть начата только у пациентов с прогрессирующим заболеванием (стадия С классификации Binet или стадии III/IV по классификации Rai), либо на стадиях

- A/B по классификации Binet или стадиях I/II по классификации Rai, когда наблюдаются симптомы и признаки прогрессирования заболевания.
- В-клеточный хронический лимфолейкоз (у пациентов, которые резистентны к терапии алкилирующими препаратами, или у которых отмечается прогрессирование заболевания во время или после применения, по меньшей мере, одной стандартной схемы, содержащей алкилирующие препараты).
 - Неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности.
 - Фолликулярные В-клеточные лимфомы.
 - Лимфомы из клеток мантийной зоны.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к препарату или его компонентам;
- нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- декомпенсированная гемолитическая анемия;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (отсутствие достаточных клинических данных).

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

- Препарат Флударабел[®] следует применять с осторожностью (после тщательной оценки соотношения риск/польза) пациентам:
- пожилого возраста (старше 75 лет),
 - с печеночной недостаточностью,
 - с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-70 мл/мин),
 - в ослабленном состоянии (особенно, пациентов с тяжелыми нарушениями функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), пациентов с иммунодефицитом или с оппортунистическими инфекциями в анамнезе,
 - с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции (так как препарат содержит лактозу).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Применение препарата Флударабел® противопоказано во время беременности.

Женщины детородного возраста должны избегать зачатия и использовать надежные методы контрацепции во время лечения и не менее 6 месяцев после окончания терапии препаратом Флударабел®.

Период грудного вскармливания

Не следует начинать грудное вскармливание во время терапии препаратом Флударабел®. При необходимости применения препарата Флударабел®, женщины, кормящие грудью, должны прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение препаратом Флударабел® следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Рекомендованная доза для приема внутрь составляет 40 мг/м² поверхности тела, ежедневно, в течение 5 дней, каждые 28 дней.

Количество таблеток для приема следует определять по таблице 1

Таблица 1

Площадь поверхности тела (ППТ) [м ²]	Общая суточная доза рассчитана согласно ППТ (округленного до целого числа) [мг/день]	Количество таблеток в сутки (общая суточная доза)
0,75-0,88	30-35	3 (30 мг)
0,89-1,13	36-45	4 (40 мг)
1,14-1,38	46-55	5 (50 мг)
1,39-1,63	56-65	6 (60 мг)
1,64-1,88	66-75	7 (70 мг)
1,89-2,13	76-85	8 (80 мг)
2,14-2,38	86-95	9 (90 мг)
2,39-2,50	96-100	10 (100 мг)

Продолжительность лечения зависит от переносимости и эффективности препарата.

Препарат Флударабел® следует применять до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, обычно - 6 циклов), после чего лечение должно быть прекращено.

Пациентам, принимающим препарат Флударабел[®], требуется строгий клинический контроль для оценки ответа и токсичности.

Индивидуальную дозу следует тщательно корректировать в соответствии с полученными в результате наблюдения данными о гематологической токсичности.

Если в начале последующего цикла лечения количество клеток крови чрезмерно низкое для применения рекомендуемой дозы и если существует вероятность подавления функции костного мозга в связи с лечением, то запланированный цикл лечения следует отложить до тех пор, пока количество гранулоцитов не достигнет значения более $1 \times 10^9/\text{л}$ а количество тромбоцитов - более $100 \times 10^9/\text{л}$.

Лечение может быть отложено максимально на 2 недели. Если количество гранулоцитов и тромбоцитов не восстановится в течении 2 недель после паузы, то дозу следует уменьшить в соответствии с рекомендованными дозами, приведенными в таблице 2.

Таблица 2

Гранулоциты и/или тромбоциты [$10^9/\text{л}$]	Доза флуударабина фосфата
0,5 - 1	50 - 100
<0,5	<50

Не следует снижать дозу препарата, если тромбоцитопения связана с заболеванием.

Если состояние пациента не изменится после 2-х недель лечения, не выявится или выявится очень малая степень гематологической токсичности, то может быть рассмотрена осторожная коррекция дозы с увеличением дозы препарата Флударабел[®] в последующих циклах лечения.

Таблетки Флударабел[®] можно принимать как натощак, так и одновременно с приемом пищи.

Таблетки следует проглатывать целиком (не разжевывать, не ломать), запивая водой.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов со снижением функции почек необходима коррекция дозы. При клиренсе креатинина от 30-70 мл/мин необходимо уменьшить дозу препарата на 50% и проводить тщательный гематологический контроль для оценки токсичности (см. разделы «Меры предосторожности при применении» и «Особые указания»).

При клиренсе креатинина <30 мл/мин применение препарата Флударабел[®] противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность применения препарата Флударабел[®] не изучены у пациентов с нарушением функции печени. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Флударабел[®] у данной группы пациентов (см. раздел «Меры предосторожности при применении»).

Пациенты пожилого возраста

Поскольку данные о применении лекарственного препарата Флударабел[®] пациентам пожилого возраста (>75 лет) ограничены, следует с осторожностью применять лекарственный препарат Флударабел[®] этой категории пациентов.

У пациентов старше 65 лет следует измерять клиренс креатинина (см. раздел «Особые указания»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможные побочные эффекты приведены ниже по системам организма и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить по доступным данным).

Инфекционные и паразитарные заболевания:

очень часто – инфекции/ оппортунистические инфекции (например, реактивация латентных вирусных инфекций, в том числе, вызванных вирусом Herpes zoster, вирусом Эпштейна-Барр, а также прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия), пневмония; редко – лимфопролиферативные нарушения (связанные с вирусом Эпштейна-Барр).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):

часто – миелодиспластический синдром и острый миелолейкоз (главным образом, связанные с предшествующим, сопутствующим или последующим лечением алкилирующими средствами, ингибиторами топоизомеразы или лучевой терапией).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень часто – нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто – миелосупрессия.

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто – аутоиммунные заболевания (включая аутоиммунную гемолитическую анемию, тромбоцитопеническую пурпурę, пемфигус, синдром Эванса, приобретенную гемофилию).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

часто – анорексия; нечасто – синдром лизиса опухоли (в результате лизиса опухоли может развиться гиперурикемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гематурия, уратная кристаллурия и почечная недостаточность).

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – периферическая нейропатия; нечасто – спутанность сознания; редко – ажитация, судороги, кома; частота неизвестна – лейкоэнцефалопатия, острые токсические лейкоэнцефалопатии, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ), кровоизлияние в мозг.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – нарушения зрения; редко – неврит зрительного нерва, нейропатия зрительного нерва, слепота.

Нарушения со стороны дыхательной системы:

очень часто – кашель; нечасто – легочная токсичность (включая одышку, легочный фиброз, пневмонит);

Нарушения со стороны сердца:

редко – сердечная недостаточность, аритмия

Нарушения со стороны сосудов:

нечасто – желудочно-кишечное кровотечение; частота неизвестна – кровотечения (включая церебральное кровотечение, легочное кровотечение, геморрагический цистит).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто – тошнота, рвота, диарея; часто – стоматит, мукозиты; нечасто – желудочно-кишечные кровотечения, отклонение от нормы показателей активности ферментов поджелудочной железы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

нечасто – отклонение от нормы показателей активности ферментов печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – кожная сыпь; редко – рак кожи, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

очень часто – повышение температуры тела, повышенная утомляемость, слабость; часто – озноб, недомогание, отеки, мукозиты.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При применении в дозах, превышающих рекомендуемые, флударабин вызывает развитие лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или синдрома обратимой задней энцефалопатии. Симптомы могут включать головную боль, тошноту, рвоту, судороги, нарушение зрения (такие как потеря зрения), нарушение чувствительности и очаговую неврологическую симптоматику, а также неврит зрительного нерва и папиллит, спутанность сознания, сонливость, ажитацию, парапарез/квадропарез, мышечную спастичность и недержание, необратимые изменения в центральной нервной системе, включающие слепоту, кому и смерть. Применение препарата в дозах, превышающих рекомендуемые, также связано с развитием тяжелой тромбоцитопении и нейтропении вследствие подавления функции костного мозга.

Специфический антидот при передозировке флударабином неизвестен. Лечение заключается в прекращении приема препарата или поддерживающей терапии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

С пентостатином

Использование флуударабина в комбинации с пентостатином (дезоксикоформицином) для лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) часто приводило к летальному исходу из-за высокой легочной токсичности. Поэтому применение препарата Флударабел® в комбинации с пентостатином не рекомендуется.

С дипиридамолом

Дипиридамол или другие ингибиторы обратного захвата аденоцина могут уменьшить терапевтическую эффективность флуударабина.

С цитарабином

Клинические исследования и исследования *in vitro* показали, что применение флуударабина в комбинации с цитарабином может увеличить концентрацию ара-ЦТФ (активного метаболита цитарабина) в лейкозных клетках. Концентрация цитарабина в плазме и скорость его выведения при этом не изменились.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При терапии препаратом Флударабел® рекомендуется периодически оценивать показатели периферической крови для выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопении, тщательно контролировать концентрацию креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина, а также осуществлять тщательный мониторинг за функцией

центральной нервной системы (ЦНС) с целью своевременного выявления возможных неврологических расстройств.

Нейротоксичность

При использовании высоких доз в исследованиях с целью определения оптимальных доз у пациентов с острым лимфолейкозом применение флударабина было связано с развитием тяжелых неврологических симптомов, включая слепоту, кому и смерть. Эти симптомы развивались в течение от 21 до 60 дней после применения последней дозы и наблюдалось примерно у 36 % пациентов при применении флударабина внутривенно в дозах приблизительно в четыре раза превышающих рекомендуемые ($96 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела/сутки в течение 5-7 дней). У пациентов, принимающих флударабин в диапазоне доз, рекомендованных для лечения хронического лимфолейкоза и неходжкинской лимфомы низкой степени злокачественности, тяжелые токсические поражения со стороны центральной нервной системы наблюдались редко ($> 1/10000 - <1/1000$) (кома, судороги и тревожное возбуждение) или нечасто ($> 1/1000 - <1/100$) (спутанность сознания) (см. раздел «Побочное действие»). Влияние длительного применения флуардараина на ЦНС неизвестно. Однако в некоторых исследованиях было показано, что при относительно продолжительном применении (до 26 курсов лечения) флуардараин переносился пациентами удовлетворительно. За пациентами следует внимательно наблюдать для выявления неврологических симптомов.

Применение флуардараина может быть связано с развитием лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ).

Эти заболевания могут развиться:

- при применении в рекомендованных дозах

- когда флуардарабин применяется после или в комбинации с препаратами, применение которых также приводит к развитию лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или СОЗЛ;
- или когда флуардарабин применяется у пациентов с факторами риска, такими как: краинальное облучение или общее (тотальное) облучение всего тела, трансплантация гемопоэтических клеток, реакция «трансплантат против хозяина», почечная недостаточность или печеночная энцефалопатия;

- при применении в дозах, превышающих рекомендованные дозы.

Симптомы лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или СОЗЛ могут включать головную боль, тошноту и рвоту, судороги, зрительные нарушения

(такие как потеря зрения), нарушение чувствительности, очаговую неврологическую симптоматику, а также неврит зрительного нерва и папиллит, спутанность сознания, сонливость, ажитацию, парапарез/квадропарез, мышечную спастичность и недержание.

Лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия и СОЗЛ могут быть необратимыми, жизнеугрожающими или фатальными.

При подозрении на лейкоэнцефалопатию, острую токсическую лейкоэнцефалопатию или СОЗЛ лечение флударабином должно быть прекращено. Пациенты должны находиться под наблюдением медицинского персонала, им необходимо сделать томографию головного мозга, предпочтительно МРТ. Если диагноз подтверждается, то терапия флударабином должна быть прекращена навсегда.

Пациенты в ослабленном состоянии

У пациентов в ослабленном состоянии флударабин следует применять с осторожностью и после тщательной оценки соотношения риска/польза. Это особенно важно для пациентов с тяжелыми нарушениями функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), иммунодефицитом или оппортунистическими инфекциями в анамнезе. На фоне терапии флударабином было отмечено развитие серьезных оппортунистических инфекций, в некоторых случаях приводящих к смерти. Пациентам с повышенным риском развития оппортунистических инфекций рекомендовано проведение профилактической терапии.

Миелосупрессия

У пациентов, получающих лечение флударабином, отмечалось тяжелое угнетение функции костного мозга, выраженная анемия, тромбоцитопения и нейтропения. При терапии флударабином солидных опухолей у взрослых наибольшее снижение количества нейтрофилов в среднем наблюдалось на 13-й день (3-25 день) от начала лечения, тромбоцитов - в среднем на 16-й день (2-32-й день). Большинство пациентов имели гематологические нарушения, которые были связаны либо с заболеванием, либо с предшествующей миелосупрессивной терапией. Может наблюдаться кумулятивная миелосупрессия. Хотя миелосупрессия, индуцированная химиотерапией, часто является обратимой, применение флуорадрина требует тщательного гематологического контроля. Сообщалось о нескольких случаях развития у взрослых пациентов трехлинейной гипоплазии или аплазии костного мозга, проявляющихся панцитопенией, иногда со смертельным исходом. Продолжительность клинически значимой цитопении в отмеченных случаях составляла от 2 месяцев до 1 года. Эти эпизоды проявлялись как у предварительно леченных пациентов, так и у нелеченых пациентов.

Прогрессирование болезни

Прогрессирование заболевания и его трансформация (например, синдром Рихтера) обычно отмечались у пациентов с хроническим лимфолейкозом.

Реакция «трансплантат против хозяина»

Реакция "трансплантат против хозяина" (реакция трансфузируемых иммунокомпетентных лимфоцитов против "хозяина"), возникающая в результате гемотрансфузий, наблюдалась после переливания необлученных компонентов крови пациентам, получавшим лечение флуударабином. Сообщалось о высокой частоте смертельных исходов, как следствие этой болезни. В связи с этим пациентам, которые нуждаются в гемотрансфузиях и которые получают или получали лечение флуударабином, следует переливать только облученные компоненты крови.

Рак кожи

У пациентов во время или после терапии флуударабином отмечалось ухудшение или обострение уже существующих опухолевых поражений кожи, а также развитии новых злокачественных новообразований кожи.

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о развитии синдрома лизиса опухоли, особенно при большой опухолевой массе. Так как флуударабин может вызвать лизис опухоли уже на первой неделе терапии, должна соблюдаться осторожность при лечении пациентов с риском развития этого синдрома.

Аутоиммунные явления

Вне независимости от наличия или отсутствия аутоиммунных процессов в анамнезе, а также результатов пробы Кумбса, было описано возникновение угрожающих жизни, а иногда и смертельных аутоиммунных заболеваний (например, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпуря, пемфигус, синдром Эванса). У большинства пациентов, с гемолитической анемией отмечался рецидив гемолиза после повторного применения флуударабина.

Пациенты, получающие лечение флуударабином, должны тщательно наблюдаться для выявления симптомов гемолиза. В случае развития гемолиза рекомендуется прекратить лечение. Наиболее распространенными лечебными мероприятиями при гемолитической анемии являются трансфузии облученной крови и терапия глюкокортикоидными препаратами.

Нарушения функции почек

Имеются ограниченные клинические данные о применении флуударабина для лечения пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина <70 мл/мин).

Препарат Флударабел[®] должен применяться с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина находится в пределах 30 - 70 мл/мин) дозу необходимо уменьшить на 50%, и проводить тщательное наблюдение за пациентами (см. раздел «Меры предосторожности при применении» и «Способ применения и дозы»). Лечение препаратом Флударабел[®] противопоказано, если клиренс креатинина < 30 мл/мин.

Пожилые пациенты

В связи с ограниченными данными по применению флударабина у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет), препарат следует применять с осторожностью у данной категории пациентов. У пациентов в возрасте 65 лет и старше необходимо контролировать клиренс креатинина до начала лечения.

Вакцинация

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

Повторное лечение после начального лечения препаратом Флударабел[®]

Пациенты, у которых первичная терапия флударабином обладает хорошими шансами на повторный ответ при монотерапии флударабином.

Следует избегать перехода от начальной терапии флударабином на хлорамбуцил у пациентов, не ответивших на терапию флударабином, так как пациенты, резистентные к терапии флударабином, в большинстве случаев проявляют резистентность и к хлорамбуцилу.

Другие предупреждения

Фертильные женщины и мужчины должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения и не менее 6 месяцев после окончания терапии препаратом Флударабел[®].

Правила обращения с препаратом Флударабел[®]

При обращении с препаратом Флударабел[®] должны соблюдаться все инструкции, принятые для использования и уничтожения цитотоксических препаратов. Беременным женщинам работать с препаратом Флударабел[®] запрещено.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Некоторые побочные действия препарата Флударабел[®], такие как повышенная утомляемость, слабость, нарушения зрения, спутанность сознания, возбуждение могут отрицательно влиять на способность управлять автомобилем и выполнять потенциально

опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг. По 5, 10, 15, 20 или 25 таблеток во флакон темного стекла с крышкой полимерной с гофрированной трубкой и контролем первого вскрытия или банку из полиэтилентерефталата с гофрой для уплотнения таблеток и капсул с колпачком полимерным винтовым. Каждый флакон или банку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПАО «Фармсинтез»

Россия, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, гор. пос. Кузьмоловский, ст. Капитолово, № 134, литер 1.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларусь»

Республика Беларусь, 220141, г. Минск,

ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 2

тел./факс: (+375 017) 267-87-61

АДРЕС МЕСТА ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Республика Беларусь, 220141, г. Минск,
ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 2
тел./факс: (+375 017) 267-87-61

Для получения дополнительной информации или направления рекламаций:

ПАО «Фармсинтез», Россия,
188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н,
гор. пос. Кузьмоловский, ст. Капитолово,
№ 134, литер 1.
Тел. (812) 329-80-80
Факс (812) 329-80-89

Генеральный директор

ПАО «Фармсинтез»

П.В. Кругляков



МИНЗДРАВ РОССИИ
17-009028-140120

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Флударабел®

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг

лекарственная форма, дозировка

Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии
Национальной академии наук Беларусь», Республика Беларусь

наименование производителя, страна

Изменение № 1

140120

Дата внесения Изменения «___» 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>ПРОИЗВОДИТЕЛЬ</p> <p>Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларусь» Республика Беларусь, 220141, г. Минск, ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 2 тел./факс: (+375 017) 267-87-61</p>	<p>ПРОИЗВОДИТЕЛЬ</p> <p>Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларусь» Республика Беларусь, 220141, г. Минск, ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 2 тел./факс: (+375 17) 369-30-49</p>
<p>АДРЕС МЕСТА ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА</p> <p>Республика Беларусь, 220141, г. Минск, ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 2 тел./факс: (+375 017) 267-87-61</p>	<p>АДРЕС МЕСТА ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА</p> <p>Республика Беларусь, 220141, г. Минск, ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 2 тел./факс: (+375 17) 369-30-49</p>

Генеральный директор

ПАО «Фармсинтез»



Майоров К.В.