

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

Флударабин-Тева

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Флударабин-Тева

Международное непатентованное название: флударабин (fludarabine).

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав

В 1 мл концентрата содержится: *активное вещество* флударабина фосфат 25 мг;
вспомогательные вещества: маннитол, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный бесцветный или с коричневато-желтым оттенком раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - антиметаболит.

Код АТХ: L01B B05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флударабин-Тева – противоопухолевый препарат, содержит флударабина фосфат, который является водорастворимым фторированным нуклеотидным аналогом противовирусного средства видарабина, 9-β-D-арабинофуранозиладенина (ара-А), относительно устойчивого к действию аденозиндезаминазы.

Флударабина фосфат быстро дефосфорилируется до 2-фтор-ара-А, который захватываясь клетками, затем внутриклеточно фосфорилируется дезоксицитидинкиназой до активного трифосфата (2-фтор-ара-АТФ). Этот метаболит ингибирует рибонуклеотидредуктазу, ДНК-полимеразу, ДНК-праймазу и ДНК-лигазу, вследствие чего угнетается синтез ДНК. Кроме того, частично ингибируется 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

Флударабина фосфат (2-фтор-ара-АМФ) является водорастворимым предшественником флударабина (2-фтор-ара-А). В организме человека 2-фтор-ара-АМФ быстро и полностью дефосфорилируется до нуклеозида 2-фтор-ара-А. После разовой инфузии пациентам с ХЛЛ 2-фтор-ара-АМФ в дозе 25 мг/м² в течение 30 мин максимальная концентрация (С_{max}) 2-фтор-ара-А составляет 3,5-3,7 мкмоль и достигается к окончанию инфузии. Определения соответствующего уровня 2-фтор-ара-А после пяти введений препарата показали умеренную кумуляцию со средней С_{max} равной 4,4-4,8 мкмоль к моменту окончания инфузии. В течение пятидневного лечения уровни 2-фтор-ара-А в плазме увеличились в 2 раза. При этом кумуляция 2-фтор-ара-А после нескольких циклов терапии может быть незначительной. Связь 2-фтор-ара-А с белками плазмы крови – незначительная.

После достижения С_{max} в плазме уровни 2-фтор-ара-А снижаются в три фазы: период полувыведения (Т_{1/2}) в альфа-фазе составляет приблизительно 5 минут, бета-фазе 1-2 часа и в терминальной стадии около 20 часов.

Сравнение фармакокинетики 2-фтор-ара-А показало, что в среднем общий плазменный клиренс составляет 79±40 мл/мин/м² (2,2±1,2 мл/мин/кг), а средний объем распределения - 83±55 л/м² (2,4±1,61 л/кг). Полученные данные указывают на высокую индивидуальную

вариабельность. После внутривенного (в/в) введения концентрация 2-фтор-ара-А в плазме и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличиваются в линейной зависимости от дозы, тогда как $T_{1/2}$, плазменный клиренс и объемы распределения остаются постоянными вне зависимости от дозы.

2-фтор-ара-А выводится преимущественно почками (40-60% введенной в/в дозы).

2-фтор-ара-А доставляется в лейкозные клетки активным транспортом, где 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. Максимальная концентрация 2-фтор-ара-АТФ в лейкозных лимфоцитах пациентов с ХЛЛ наблюдалась в среднем через 4 часа после инфузии и характеризовался значительным колебанием средней величины, составляющей примерно 20 мкмоль. Концентрация 2-фтор-ара-АТФ в лейкозных клетках была всегда значительно выше, чем его максимальная концентрация в плазме, что указывает на кумуляцию вещества в клетках-мишенях. $T_{1/2}$ 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней составляли в среднем 15 и 23 часа.

Четкой корреляции между фармакокинетикой 2-фтор-ара-А и лечебным эффектом препарата у онкологических больных не выявлено, однако, частота нейтропении и изменения гематокрита указывают на дозозависимый характер цитотоксического действия флударабина фосфата в виде угнетения гемопоэза.

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

Показания к применению

- В-клеточный лимфолейкоз (ХЛЛ).
- Неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности (НХЛ НЗ).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к флударабину или другим компонентам препарата.
- Нарушение функции почек (клиренс креатинина меньше 30 мл/мин).
- Декомпенсированная гемолитическая анемия.
- Беременность и период кормления грудью.
- Детский возраст (отсутствие достаточных клинических данных)

С осторожностью: после тщательной оценки соотношения риск/польза флударабин следует применять у ослабленных пациентов, при выраженном снижении функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), при почечной или печеночной недостаточности, иммунодефиците, оппортунистических инфекциях в анамнезе, у пациентов старше 75 лет.

Способ применения и дозы

Допускается только в/в введение флударабина, при этом следует избегать его случайного внесосудистого попадания.

Взрослые

Рекомендуемая доза флударабина фосфата составляет 25 мг/м² поверхности тела в/в один раз в сутки в течение 5-ти дней каждые 28 дней. Необходимую дозу (вычисленную в соответствии с площадью поверхности тела пациента) набирают в шприц. Для в/в струйного введения препарата указанную выше дозу разводят в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида, также необходимую дозу можно развести в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводить капельно в течение 30 минут. Четких данных по оптимальной продолжительности лечения нет. Курс лечения зависит от наблюдаемого эффекта и переносимости препарата.

Рекомендуется проводить лечение флударабином до достижения терапевтического ответа (обычно 6 циклов), после препарат отменяют.

Применение у пациентов с нарушениями функции печени

Данные об эффективности и безопасности флударабина у пациентов с нарушениями функции печени ограничены. Пациентам этой группы флударабин назначают с осторожностью после тщательной оценки соотношения риск/польза. Лечение этих пациентов должно проводиться под пристальным наблюдением. В случае необходимости следует снизить дозу препарата или отменить лечение.

Применение у пациентов с нарушениями функции почек

У пациентов с возможными нарушениями функции почек и у лиц старше 70 лет необходимо определение клиренса креатинина. При клиренсе креатинина в пределах 30-70 мл/мин дозу препарата следует снизить вплоть до 50% и проводить лечение под контролем анализов крови для оценки токсичности. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин лечение флударабином противопоказано.

Побочное действие

Частота нежелательных явлений указана на основании данных клинических исследований, независимо от причинно-следственной связи с применением флударабина, в соответствии со следующей градацией частоты: очень часто (более 10%), часто (более 1%, но менее 10%), нечасто (более 0.1%, но менее 1%), редко (более 0.01%, но менее 0.1%).

Со стороны органов кроветворения: очень часто - нейтропения, тромбоцитопения и анемия; часто - миелосупрессия.

Со стороны иммунной системы: нечасто - аутоиммунные нарушения (в т.ч. аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, пузырчатка, синдром Эванса, приобретенная гемофилия), аллергические реакции.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, диарея; часто - анорексия, стоматит, мукозит; нечасто - желудочно-кишечные кровотечения, изменение активности ферментов печени и поджелудочной железы.

Со стороны обмена веществ: нечасто - в результате лизиса опухоли может развиваться гиперурикемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гематурия, уратная кристаллурия.

Со стороны нервной системы: часто - периферическая невропатия; нечасто - спутанность сознания; редко - возбуждение, судороги, кома.

Со стороны органа зрения: часто - нарушения зрения; редко - неврит зрительного нерва, нейропатия зрительного нерва и слепота.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - кашель; нечасто - одышка, легочный фиброз, пневмонит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - сердечная недостаточность, аритмии.

Со стороны мочевыделительной системы: редко - геморрагический цистит.

Со стороны кожи и кожных придатков: часто - кожная сыпь; редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Сообщалось о редких случаях усиления роста имеющегося рака кожи, а также развития рака кожи во время или после лечения флударабином.

Прочие: очень часто - повышение температуры тела, повышенная утомляемость, слабость, присоединение вторичных инфекций; часто - озноб, недомогание, периферические отеки; редко - лимфопролиферативные нарушения (связанные с вирусом Эпштейна-Барр).

У пациентов, получавших флударабин до, после или одновременно с алкилирующими цитотоксическими средствами или радиотерапией, в редких случаях наблюдался миелодиспластический синдром (МДС)/острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

Передозировка

При использовании высоких доз флударабина возможно развитие необратимых изменений со стороны центральной нервной системы, потеря зрения, кома и летальный исход, а также развитие тяжелой формы тромбоцитопении и нейтропении вследствие подавления функции костного мозга. В случае появления угрожающих симптомов препарат следует немедленно отменить и проводить поддерживающую терапию. Специфический антидот не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применение флударабина в комбинации с пентостатином (дезоксикоформицином) для лечения ХЛЛ часто приводило к летальному исходу из-за высокой легочной токсичности.

Терапевтическая эффективность флударабина может быть снижена ингибиторами обратного захвата аденозина и дипиридамолом.

При лечении комбинацией флударабина и цитарабина у пациентов с ХЛЛ и ОМЛ наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие.

При совместном применении цитарабина с флударабином показаны более высокие внутриклеточные пиковые концентрации и внутриклеточные AUC метаболита цитарабина - арабинозила цитозинтрифосфата. Плазменные концентрации цитарабина и выведение арабинозила цитозинтрифосфата не изменялись.

Раствор флударабина для в/в применения нельзя смешивать с другими препаратами.

Особые указания

Лечение флударабином следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт использования цитотоксических средств.

При терапии флударабином рекомендуется периодически оценивать показатели периферической крови для выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопении, тщательно контролировать концентрацию креатинина в сыворотке крови и клиренса креатинина, а также осуществлять тщательный мониторинг функций ЦНС с целью своевременного выявления возможных неврологических расстройств.

Угнетение костного мозга обычно носит обратимый характер. При терапии флударабином наибольшее снижение числа нейтрофилов в среднем наблюдается на 13 день (3-25 день) от начала лечения, тромбоцитов – в среднем на 16 день (2-32 день). Миелосупрессия может быть выраженной и иметь кумулятивный характер. Было описано несколько случаев гипоплазии или аплазии костного мозга у взрослых, проявляющихся панцитопенией, иногда со смертельным исходом. Продолжительность клинически значимой панцитопении составляла от 2 мес до 1 года. Данные эпизоды были выявлены как у предлеченных, так и нелеченных пациентов.

Пациентам с повышенным риском развития оппортунистических инфекций рекомендовано проведение профилактической терапии. На фоне терапии флударабином было отмечено развитие серьезных оппортунистических инфекций, в некоторых случаях приводящих к смерти.

Если в дальнейшем предусматривается пересадка гематопоэтических стволовых клеток, необходимо проявлять осторожность при назначении флударабина, который относится к цитотоксическим веществам.

При переливании необлученной крови пациентам, получающим лечение флударабином, наблюдалось развитие реакции «трансплантат против хозяина» (реакция трансфузируемых иммунокомпетентных лимфоцитов против хозяина), что связано с высокой частотой летальных исходов. Пациентам, нуждающимся в гемотрансфузиях и получающим или получавшим флударабин, следует переливать только облученную кровь.

Синдром распада опухоли, возникающий при лечении флударабином, наблюдался у пациентов с ХЛЛ, имеющих большую опухолевую массу. Так как флударабин может оказывать лечебный эффект уже на первой неделе терапии, необходимо принять меры предосторожности у пациентов с вероятным риском развития данного осложнения.

Вне зависимости от наличия или отсутствия аутоиммунных процессов в анамнезе, а также от результатов пробы Кумбса существует риск возникновения угрожающих жизни аутоиммунных реакций (аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, пузырчатка, синдром Эванса) во время или после лечения флударабином. Возможен повторный гемолитический процесс после возобновления лечения флударабином. Пациенты, получающие флударабин, должны тщательно наблюдаться на предмет выявления гемолиза. При развитии гемолиза рекомендуется прекращение терапии. Наиболее часто применяемые терапевтические меры для лечения аутоиммунной гемолитической анемии - трансфузия крови (облученной) и глюкокортикостероиды.

Мужчины и женщины, ведущие половую жизнь, должны применять надежные методы контрацепции во время (и в течение 6 месяцев после окончания) лечения флударабином.

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

Большинство нечувствительных к флударабину пациентов также нечувствительны к хлорамбуцилу.

Используют только прозрачный и бесцветный раствор, не содержащий видимых твердых частиц. В случае повреждения контейнера препарат не используют.

Химическая и физическая стабильность раствора, приготовленного для инъекций или инфузий, сохраняется в течение 3 дней при температуре 25 °С или в холодильнике (2-8 °С) при разведении концентрата 0,9% раствором натрия хлорида для инфузий или 5% раствором декстрозы для инфузий. С точки зрения микробиологической чистоты разведенный раствор следует использовать немедленно, допускается хранение разбавленного раствора в холодильнике (2-8°С) в течение не более 24 ч.

При работе с флударабином следует соблюдать правила обращения с цитотоксическими препаратами. Избегать контакта с раствором! При попадании раствора на кожу, слизистые оболочки или в глаза, необходимо тщательно промыть их большим количеством воды.

Влияние на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами

Некоторые побочные эффекты препаратов, такие как повышенная усталость, слабость, нарушение четкости зрения, могут отрицательно влиять на способность управлять автомобилем и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 25 мг/мл.

По 50 мг/2,0 мл во флаконах из прозрачного бесцветного стекла с пробками из бромбутилового каучука и алюминиевыми колпачками, снабженными защитной крышкой из цветного полипропилена; 1 флакон, обтянутый прозрачной пленкой из ПВХ/полиэтилена, вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Список Б.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производство, упаковка и выпуск: Фармахеми Б.В.,
Свенсвег 5, 2031 ГА Харлем, Нидерланды.**Владелец РУ:** Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,
5 Базель Ст., а/я 3190, Петах-Тиква 49131, Израиль.**Адрес для приема претензий:** 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, стр.2.
тел.: (495) 644 22 34, факс: (495) 644 22 35/36.Директор подразделения
по регистрации лекарственных средств

И.В. Редзюк

«22» июня 2009 г.

