Флударабин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения	**1 фл.**
флударабина фосфат	50 мг

50 мг - флаконы (5) - упаковки ячейковые контурные картонные (1) - пачки картонные.
50 мг - флаконы (5) - упаковки ячейковые контурные картонные (2) - пачки картонные.
50 мг - флаконы (5) - упаковки ячейковые контурные картонные (50) - пачки картонные.
50 мг - флаконы (10) - пачки картонные с перегородками (50) - коробки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Флударабин - противоопухолевый препарат, содержит флударабин, который является водорастворимым фторированным нуклеотидным аналогом противовирусного средства видарабина, 9-2-D-арабинофуранозиладенина (ара-А), относительно устойчивого к действию денозиндезаминазы.

Флударабин быстро дефосфорилируется до 2-фтор-ара-А, который захватываясь клетками, затем внутриклеточно фосфорилируется дезоксицитидинкиназой до активного три-фосфата (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

Флударабин (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/м^2 в течение 30 мин C_{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 показати умеренную кумуляцию со средней величиной C_{max} равной 4.4-4.8 мкмоль к моменту окончания инфузии. В течении 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 C_{max} в плазме уровни 2-фтор-ара-А снижаются в три фазы: $T_{1/2}$ в альфа-фазе составляет приблизительно 5 мин, бета-фазе 1-2 ч и в терминальной стадии около 20 ч.

Сравнение фармакокинетики 2-фтор-ара-А показато, что в среднем общий плазменный клиренс составляет 79±40

мл/мин/м^2 (2,4±1,2 мл/мин/кг), а средний объем распределения - 83±55 л/м^2 (2.4±1.61 л/кг). Полученные данные указывают на высокую индивидуальную вариабельность. После внутривенного 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 рефосфорили-руется 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 клетках 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 ч. 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 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 хронический лимфолейкоз (ХЛЛ);

— неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности (НХЛ НЗ).

Относится к болезням:

- Лимфома

Противопоказания:

— нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);

— декомпенсированная гемолитическая анемия;

— период беременности;

— период лактации;

— детский возраст (отсутствие достаточных данных об эффективности и безопасности);

— повышенная чувствительность к флударабину или другим компонентам препарата.

С осторожностью: после тщательной оценки состояния 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 амнезе, у пациентов старше 75 лет.

Способ применения и дозы:

Допускается только внутривенное введение флударабина, при этом следует избегать его случайного внесосудистого попадания. Препарат вводят внутривенно капельно или струйно.

Взрослые: рекомендуемая доза флударабина составляет 25 мг/м^2 поверхности тела внутривенно один раз в сутки курсами в течение 5-ти дней каждые 28 дней. Необходимую дозу (вычисленную в соответствии с площадью поверхности тела пациента) набирают в шприц. Для внутривенного струйного введения препарата указанную 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 мин. 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: очень часто (> 10 %), часто (< 10 %, но > 1 %), нечасто (< 1 %, но > 0,1 %), редко (< 0,1 %, но > 0,01 %).

Со стороны организма в целом: очень часто - повышение температуры тела, повышенная утомляемость, слабость, присоединение вторичных инфекций/оппортунистических инфекций (например, реактивация латентных вирусов, в т.ч. вирусов герпеса и Эпштейна-Барр, прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия), пневмония; часто - озноб, недомогание, отеки; редко - лимфопролиферативные нарушения (связанные с вирусом Эпштейна-Барр).

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

У пациентов, получавших флударабин до, после или одновременно с алкилирующими ци-тотоксическими средствами или радиотерапией, в редких случаях наблюдался миелодис-пластический синдром (МДС)/острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

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

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

Со стороны обмена веществ: нечасто - в результате лизиса опухоли может развиться ги-перурикемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гематурия, уратная кристаллурия и почечная недостаточность.

Со стороны центральной и периферической 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.

Дерматологические реакции: 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.

Аллергические реакции: редко - анафилактический шок.

Передозировка:

Симптомы: психомоторное возбуждение, головокружение, общая слабость, снижение АД, тремор, тонико-клонические судороги, кома, коллапс, развитие атриовентрикулярной блокады, угнетение центральной нервной системы, остановка дыхания.

Лечение: при появлении первых признаков интоксикации введение препарата прекращают, пациента переводят в горизонтальное положение и проводят оксигенотерапию. Назначают симптоматическую терапию: противосудорожные средства вазоконстрикторы (норэпинефрин, мезатон), при брадикардии - холинолитики (атропин), стимуляция выведения с помощью форсированного диуреза. При необходимости показано проведение искусственной вентиляции легких, реанимационных мероприятий. Диализ неэффективен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано. Препарат может оказывать эмбриотоксическое и тератогенное действие. На время лечения

следует прекратить грудное вскармливание.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Раствор для в/в введения несовместим в одном шприце с растворами других лекарственных средств.

Несовместим с 2'-дезоксикоформицином (пентостатином) вследствие возможного тяжелого поражения легких вплоть до летального исхода. Терапевтическая эффективность препарата может быть снижена дипиридамолом и другими ингибиторами обратного захвата аденозина. Урикозурические препараты повышают риск развития нефропатии. В редких случаях у пациентов, получавших флударабин до, после или одновременно с алкилирующими цитотоксическими средствами или радиотерапией, наблюдались миелодиспластический синдром (МДС)/острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). При монотерапии флударабином МДС или ОМЛ не наблюдались.

Особые указания и меры предосторожности:

Раствор для внутривенного введения не следует смешивать с другими препаратами.

Свежеприготовленный раствор препарата стабилен в течение 8 часов при комнатной температуре.

Предварительное введение противорвотных средств является необязательным. Продолжительность лечения зависит от эффекта и переносимости препарата. У больных ХЛЛ лечение продолжают до достижения максимального улучшения (полной или частичной ремиссии, обычно она наступает после 6 циклов), затем отменяют препарат. У больных НХЛ НЗ лечение рекомендуется проводить до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии). После достижения наибольшего эффекта следует обсудить необходимость проведения двух циклов консолидации. В большинстве случаев требуется не более 8 циклов лечения.

Препарат должен применяться под контролем квалифицированного врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии. После тщательной оценки соотношения риск/польза с осторожностью следует применять препарат у ослабленных пациентов, при выраженном снижении функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), при почечной или печеночной недостаточности, иммунодефиците, оппуртонистических инфекциях в анамнезе, у пациентов старше 75 лет. Необходимо контролировать концентрацию креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина. Лечение должно проводиться под тщательным клиническим и гематологическим контролем. Так как одним из наиболее распространенных побочных эффектов препарата является миелосупрессия, рекомендуется периодически проводить анализ периферической крови с целью своевременного обнаружения развития у пациентов нейтропении, анемии и тромбоцитопении. Пациенты, получающие лечение флударабином , должны также тщательно наблюдаться на предмет симптомов негематологической (прежде всего неврологической) токсичности. Эффекты длительного применения флударабина на центральную нервную систему неизвестны. Однако в некоторых исследованиях было показано, что при относительно продолжительном применении (до 26 курсов терапии) флударабин удовлетворительно переносится пациентами.

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.

Так как флударабин может вызывать лизис опухоли уже на ранних стадиях терапии, должна соблюдаться осторожность при лечении больных с риском развития этого синдрома (особенно при большой опухолевой массе).

Следует проводить тщательное наблюдение больных, получающих лечение флударабином, на предмет появления признаков гемолитической анемии (снижение уровня гемоглобина и положительная проба Кумбса). В случае развития гемолиза рекомендуется прекращение терапии препаратом. Наиболее распространенными лечебными мероприятиями при гемолитической анемии являются трансфузии облученной крови и терапия глюкокор-тикостероидами.

При переливании необлученной крови больным, получавшим лечение флударабином, в ряде случаев наблюдалась реакция "трансплантат против хозяина", характеризующаяся высокой частотой смертельных исходов. В связи с этим пациентам, которые нуждаются в гемотрансфузиях и которые получают или получали лечение флударабином, следует переливать только облученную кровь.

Во время и после лечения препаратом следует избегать вакцинации живыми вакцинами. Следует иметь в виду, что пациенты, резистентные к терапии Флударой, в большинстве случаев проявляют резистентность и к хлорамбуцилу.

Следует соблюдать правила использования и уничтожения цитостатических средств: соблюдать осторожность при приготовлении инфузионных растворов препарата, использовать резиновые перчатки и защитные очки, избегать вдыхания препарата; при попадании препарата на кожу эти участки необходимо вымыть водой с мылом, при попадании в глаза - тщательно промыть их большим количеством воды. Оставшийся препарат должен быть уничтожен сжиганием.

Во время лечения препаратом, а также в течение 6 месяцев после его окончания следует использовать надежные

методы контрацепции. Беременным женщинам работать с флударабином запрещается (касается медицинского персонала).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Некоторые побочные эффекты флударабина, такие как повышенная усталость, слабость, нарушения зрения могут отрицательно влиять на способность к управлению автомобилем и выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях 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.

При нарушениях 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 в пожилом возрасте

С осторожностью у пациентов старше 75 лет.

Применение в детском возрасте

Противопоказан детям

Условия хранения:

В защищенном от света месте при температуре не выше 5 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Fludarabin