Флугарда



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Флударабин

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

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

Флаконы (1) - пачки картонные.
Флаконы (5) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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.

В организме человека флударабина фосфат быстро дефосфорилируется до 2-фтор-ара-А, который захватываясь клетками, затем внутриклеточно фосфорилируется до активного трифосфата (2-фтор-ара-АТФ) дезоксицитидинкиназой. Этот метаболит ингибирует ДНК-полимеразу (альфа, дельта и ипсилон), ДНК-праймазу, ДНК-лигазу, рибонуклеотидредуктазу и встраивается в ДНК и РНК, что приводит к терминации репликации ДНК, нарушению функции РНК, процессинга и трансляции мРНК. 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). После в/ввведения 2-фтор-ара-АМФ быстро дефосфорилируется в организме до нуклеозида 2-фтор-ара-А. После однократной в/в инфузий в течение 30 мин C_{max} 2-фтор-ара-А составляет 3.5-3.7 мкмоль/л и достигается к концу инфузий. После 5 введений препарата выявляется умеренное повышение C_{max} до 4.4-4.8 мкмоль/л к концу инфузий. При этом кумуляция 2-фтор-ара-А после нескольких циклов терапии может быть незначительной. Связывание с белками плазмы крови незначительна.

После окончания инфузий наблюдается трехфазное снижение концентрации с $T_{1/2}$ начальной фазы 5 мин,

$T_{1/2}$ промежуточной фазы - 1-2 ч и $T_{1/2}$ терминальной фазы - около 20 ч.

Изучение фармакокинетики 2-фтор-ара-А показало, что в среднем общий плазменный клиренс составляет 79±40 мл/мин/м^2 (2.2±1.2 мл/мин/кг), а средний V_d - 83+55 л/м (2.4±1.61 л/кг). Полученные данные указывают на высокую индивидуальную вариабельность. После в/в введения концентрация 2-фтор-ара-А в плазме и AUC увеличиваются в линейной зависимости от дозы, тогда как $T_{1/2}$, плазменный клиренс и V_d остаются постоянными вне зависимости от дозы.

Выводится преимущественно почками (40-60% введенной в/в дозы). 2-фтор-ара-А активно транспортируется в лейкозные клетки, где рефосфорилируется до монофосфата и частично до ди- и трифосфата. Трифосфат (2-фтор-ара-АТФ) является основным внутриклеточным метаболитом и единственным метаболитом, обладающим цитотоксической активностью. C_{max} 2-фтор-ара-АТФ в опухолевых клетках наблюдалась в среднем через 4 ч, при этом отмечались значительные колебания средней пиковой концентрации (в среднем около 20 мкмоль/л). Концентрация 2-фтор-ара-АТФ в опухолевых клетках была также значительно выше, чем его C_{max} в плазме, что указывает на кумуляцию вещества в опухолевых клетках. $T_{1/2}$ 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней составляет 15-23 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 (в виде угнетения гемопоэза) флударабина фосфата.

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

Показания к применению:

— хронический В-клеточный лимфолейкоз (ХЛЛ);

— неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности (НХЛ НЗ).

Относится к болезням:

- Лимфома

Противопоказания:

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

— декомпенсированная гемолитическая анемия;

— беременность;

— период лактации;

— гиперчувствительность к флударабину или другим компонентам препарата.

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 (КК 30-70 мл/мин) или печеночной недостаточности, иммунодефиците, оппортунистических инфекциях в анамнезе, у пациентов старше 75 лет.

Имеющиеся данные по безопасности и эффективности флударабина у детей не позволяют дать однозначные рекомендации относительного его применения в педиатрической практике.

Способ применения и дозы:

Флугарду следует вводить только в/в, при этом следует избегать его случайного внесосудистого попадания.

Рекомендуемая доза флударабина фосфата составляет 25 мг/м^2 поверхности тела в/в 1 раз/сут в течение 5 дней каждые 28 дней.

Содержимое каждого флакона следует растворить в 2 мл воды для инъекций. 1 мл приготовленного раствора содержит 25 мг флударабина фосфата. Требуемую дозу (рассчитанную исходя из поверхности тела больного) набирают в шприц. Затем эту дозу разводят в 10 мл 0.9% раствора хлорида натрия и вводят в/в струйно или разводят в 100 мл 0.9% раствора хлорида натрия и вводят в/в капельно примерно в течение 30 мин.

Продолжительность лечения зависит от эффекта и переносимости препарата. *Больным ХЛЛ* Флугарда должна назначаться до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, обычно - 6 циклов), после чего

лечение должно быть прекращено.

У *больных НХЛ НЗ* лечение Флугардой рекомендуется проводить до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии), После достижения наибольшего эффекта следует обсудить необходимость проведения двух циклов консолидации. По данным клинических испытаний при НХЛ НЗ, большинство больных получило не более 8 циклов лечения.

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.

У **пациентов с возможными нарушениями функции почек и у лиц старше 70 лет** необходимо определение клиренса креатинина. При **клиренсе креатинина от 30 до 70 мл/мин** доза должна быть уменьшена до 50%, для оценки токсичности необходим постоянный гематологический контроль. Лечение Флугардой противопоказано **при клиренсе креатинина <30 мл/мин**.

Побочное действие:

Частота побочных эффектов приведена ниже в соответствии со следующей градацией: 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 Фишера-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 развиться гиперурикемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гематурия, уратная кристаллурия и почечная недостаточность.

Со стороны нервной системы: часто - периферическая невропатия; нечасто - спутанность сознания; редко - коматозное или возбужденное состояние, эпилептиформные припадки.

Со стороны органа зрения: часто - нарушение зрения; редко - неврит или невропатия зрительного нерва, 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 или 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/оппортунистических инфекций (например, реактивация латентных вирусов, в т.ч. вирусов герпеса и Эпштейна-Барр, прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия, пневмония); 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:

Симптомы: развитие необратимых изменений со стороны ЦНС, поздняя слепота, кома и летальный исход, а также развитие тяжелой формы тромбоцитопении и нейтропении вследствие подавления функции костного мозга.

Лечение: в случае появления угрожающих симптомов препарат следует немедленно отменить и проводить поддерживающую терапию. Специфический антидот не известен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Использование флударабина в комбинации с пентостатином для лечения рефрактерного хронического лимфолейкоза часто приводило к летальному исходу из-за высокой легочной токсичности.

Терапевтическая эффективность флударабина может снижаться при одновременном применении с дипиридамолом.

При применении комбинации флударабина и цитарабина наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие. При совместном применении цитарабина с флударабином показаны более высокие внутриклеточные максимальные AUC метаболита цитарабина - арабинозила цитозинтрифосфата. Плазменные концентрации цитарабина и выведение арабинозила цитозинтрифосфата не изменялись.

Фармацевтическое взаимодействие

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

Особые указания и меры предосторожности:

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 клиренс креатинина, а также осуществлять тщательный мониторинг функции 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.

Необходимо проявлять осторожность при назначении флударабина пациентам, которым в дальнейшем планируется пересадка кроветворных стволовых клеток. При переливании необлученной крови пациентам, получавшим лечение флударабином, наблюдалось развитие реакции трансплантат против хозяина (реакция трансплантированных иммунокомпетентных лимфоцитов против хозяина). Сообщалось о высокой частоте смертельных исходов вследствие этой реакции. В связи с этим пациентам, которые нуждаются в гемотрансфузиях и которые получают или получали лечение флударабином, следует переливать только облученную кровь. Синдром лизиса 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 Фишера-Эванса) во время или после лечения флударабином. Возможен повторный гемолитический процесс после возобновления лечения флударабином. В случае развития гемолиза рекомендуется прекращение терапии. Лечение при гемолитической анемии заключается в трансфузии облученной крови и введении глюкокортикостероидов.

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.

Следует соблюдать правила использования и уничтожения цитостатических средств. Избегать контакта с раствором. В случае попадания раствора на кожу или слизистые оболочки эти участки следует тщательно промыть водой с мылом. В случае попадания в глаза следует тщательно промыть глаза большим количеством воды.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Некоторые побочные эффекты флударабина могут отрицательно влиять на способность управлять автомобилем и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

В период лечения пациентам следует избегать вождения автотранспорта и другой деятельности, требующей высокой концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

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.

При нарушениях функции печени

Лечение Флугардой противопоказано **при клиренсе креатинина <30 мл/мин**.

При **клиренсе креатинина от 30 до 70 мл/мин** доза должна быть уменьшена до 50%, для оценки токсичности необходим постоянный гематологический контроль.

Применение в пожилом возрасте

Флударабин следует применять у пациентов старше 75 лет только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

Применение в детском возрасте

Имеющиеся данные по безопасности и эффективности флударабина у детей не позволяют дать однозначные рекомендации относительного его применения в педиатрической практике.

Условия хранения:

Список Б. Хранить в сухом защищенном от света месте при температуре не выше 30°С. Хранить в недоступном для детей месте. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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