Флугарда (таблетки)



Код АТХ:

- L01BB05

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:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от оранжево-розового до розового цвета, капсуловидные, двояковыпуклые, с гравировкой "10" на одной стороне; на апоперечном срезе таблетки белого цвета.

	1 таб.
флударабина фосфат	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 110.25 мг, крахмал преджелатинизированный - 20 мг, кросповидон - 4.5 мг, натрия стеарил фумарат - 4.5 мг, кремния диоксид коллоидный - 0.75 мг.

Состав оболочки: пленочное покрытие - 4 мг (краситель железа оксид красный (Е172) - 0.68%, тальк - 30.77%, краситель железа оксид желтый (Е172) - 0.68%, гипромеллоза - 38.46%, титана диокисд (Е171) - 29.41%).

5 шт. - упаковки контурные ячейковые (2) - пачки картонные.
5 шт. - упаковки контурные ячейковые (3) - пачки картонные.
5 шт. - упаковки контурные ячейковые (4) - пачки картонные.
5 шт. - упаковки контурные ячейковые (5) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противоопухолевые средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Флугарда содержит флударабина фосфат, фторированный нуклеотидный аналог противовирусного агента видарабина, 9-β-D-арабинофуранозиладенина (ара-А), который относительно устойчив к дезаминированию аденозиндезаминазой. 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). 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 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

Не было выявлено четкой корреляции между фармакокинетикой флударабина и его лечебным эффектом у онкологических больных, при этом частота обнаружения нейтропений и изменения гематокрита - дозозависима.

Флударабина фосфат (2-фтор-ара-АМФ) является водорастворимым предшественником флударабина (2-фтор-ара-А), в организме человека 2-фтор-ара-АМФ быстро и полностью дефосфорилирустся до нуклеозида 2-фтор-ара-А. Связь с белками плазмы крови - незначительная.

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 лейкемических 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-ЛТФ из клеток-мишеней составляет в среднем от 15 до 23 ч. После приема внутрь C_{max} (20-30% от концентрации, определяемой к концу в/в инфузии) в крови наблюдается через 1-2 ч. Биодоступность составляет 50-65%. Пища незначительно (менее 10%) увеличивает AUC и снижает T_{max} (время достижения C_{max}) и C_{max}, не изменяет $T_{1/2}$. При хронической почечной недостаточности клиренс его снижается.

Показания к применению:

— В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ);

— неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности (НХЛ НСЗ);

— фолликулярные В-клеточные лимфомы;

— лимфомы из клеток мантийной зоны.

Относится к болезням:

- Лимфома
- Фолликулит

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к флударабину или другим компонентам препарата;

— нарушение функции почек с КК<30 мл/мин;

— декомпенсированная гемолитическая анемия;

— беременность и период кормления грудью;

— детский возраст (отсутствие достаточных клинических данных).

С осторожностью

Флугарда должна применяться с осторожностью после тщательной оценки соотношения риск/польза больным в ослабленном состоянии, больным с выраженным снижением функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия, и/или гранулоцитопения), иммунодефицитом или с оппортунистическими инфекциями в анамнезе, больным старше 75 лет, больным с почечной недостаточностью (КК - 30-70 мл/мин), больным с печеночной недостаточностью, больным с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Способ применения и дозы:

Рекомендованная доза для приема внутрь составляет 40 мг/м^2 поверхности тела ежедневно в течение 5 дней каждые 28 дней. В таблице приведены рекомендации для определения количества таблеток для приема, в зависимости от площади поверхности тела (ППТ):

Рекомендуемое количество таблеток в зависимости площади поверхности тела пациента		
ППТ	Общая доза 40 мг/м^2	Количество таблеток, мг

0.75-0.88	30-35 мг	3 (30 мг)
0.89-1.13	36-45 мг	4 (40 мг)
1.14-1.38	46-55 мг	5 (50 мг)
1.39-1.63	56-65 мг	6 (60 мг)
1.64-1.88	66-75 мг	7 (70 мг)
1.89-2.13	76-85 мг	8 (80 мг)
2.14-2.38	86-95 мг	9 (90 мг)
2.39-2.50	96-100 мг	10 (100 мг)

Таблетки можно принимать как на пустой желудок, так и одновременно с приемом пищи. Таблетки следует глотать целиком (не разжевывать, не ломать), запивая водой.

Продолжительность лечения зависит от эффекта и переносимости препарата.

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

Коррекция режима дозирования

Пациенты с нарушением функции почек

При КК от 30 до 70 мл/мин доза должна быть уменьшена на 50%. При проведении терапии у таких пациентов необходим постоянный гематологический контроль.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность применения флударабина не изучены у пациентов с нарушением функции печени. Следует соблюдать осторожность у данной категории пациентов.

Гематологическая токсичность

Если в начале последующего цикла наблюдается выраженное снижение абсолютного числа нейтрофилов и/или тромбоцитов, запланированный цикл лечения следует отложить до тех пор, пока число нейтрофилов не достигнет 1.0×10^9/л, а тромбоцитов - 100×10^9/л и выше. Лечение может быть отложено максимально на две недели. Если абсолютное число нейтрофилов и тромбоцитов не достигло указанных значений по истечении двух недель, лечение должно быть продолжено с использованием сниженной дозы в соответствии с таблицей ниже.

Абсолютное число нейтрофилов (10^9/л)	**Число тромбоцитов (10^9/л)**	**Доза препарата**
0.5-1	50-100	30 мг/м^2/день
<0.5	<50	20 мг/м^2/день

Если тромбоцитопения связана с основным заболеванием, коррекция дозы препарата не требуется.

Применение у особых групп пациентов

Дети

Эффективность и безопасность у детей не изучена.

Пожилые пациенты

Т.к. имеются ограниченные данные по применению флударабина у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет), препарат следует применять с осторожностью у данной категории пациентов.

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->1%), нечасто (<1%->0.1%), редко (<0.1%->0.01%), частота неизвестна.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень часто - присоединение вторичных инфекций/оппортунистических инфекций (например, реактивация латентных вирусов, в т.ч. вирусов герпес и Эпштейна-Барр, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия), пневмония; редко - лимфопролиферативные нарушения (связанные с вирусом Эпштейна-Барр).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто - нейтропения, тромбоцитоисния и анемия; часто - миелосупрессия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто - аутоиммунные нарушения (и т.ч. аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцптопепнческая пурпура, пемфигус, синдром Энанеа, приобретенная гемофилия).

Нарушения со стороны ЖКТ

Очень часто - тошнота, рвота, диарея; часто - анорскеия. стоматит, мукозит; нечасто - желудочно-кишечные кровотечения, изменение активности ферментов печени и поджелудочной железы.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто - 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 - возбуждение, судороги, кома.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто - нарушение зрения; редко - неврит зрительного нерва, нейропатия зрительного нерва и слепота.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто - кашель; нечасто - одышка, легочный фиброз, пневмонит.

Нарушения со стороны сердца

Редко - сердечная недостаточность, аритмии.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко - геморрагический цистит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто - повышение температуры тела, повышенная утомляемость, слабость; часто - озноб, недомогание, отеки.

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

У пациентов, получавших флударабин до, после или одновременно алкилирующими цитостатическими средствами, ингибиторами топоизомеразы или радиотерапией, в редких случаях наблюдались миелодиспластический синдром (МДС)/острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

Пострегистрационные данные

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна - лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ).

Нарушения со стороны сосудов

Частота неизвестна - кровотечения (включая церебральное кровотечение, легочное кровотечение).

Передозировка:

Высокие дозы флударабина вызывают необратимые изменения в ЦНС, включающие слепоту, кому и смерть. Применение флударабина в дозах, в 4 раза превышающих рекомендованные (95 мг/м^2/сут в течение 5-7 дней), нейротоксичность наблюдалась примерно у 36% больных, при этом симптомы нейротоксичность появлялись на 21-60 день после введения последней дозы.

Применение в дозах, превышающие рекомендуемые, также связано с развитием выраженной тромбоцитопении и нейтропении вследствие подавления функции костного мозга.

Специфические антидоты при передозировке флударабина неизвестны. Лечение заключается в прекращении

введения препарата и проведении поддерживающей терапии.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Применение у беременных женщин и в период лактации противопоказано. Также беременным женщинам запрещается работать с препаратом.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Использование флударабина в комбинации с пентостатином (дезоксикоформицином) для лечения рефрактерного хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) часто приводило к летальному исходу из-за высокой легочной токсичности, поэтому применение препарата Флугарда в комбинации с пентостатином не рекомендуется.

Дипиридамол пли другие ингибиторы обратного захвата аденозина могут уменьшить терапевтическую эффективность флударабина.

При лечении комбинацией флударабина и цитарабина у пациентов с хроническим лимфолейкозом и острым миелоидным лейкозом 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.

Особые указания и меры предосторожности:

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

При терапии препаратом Флугарда рекомендуется периодически оценивать показатели периферической крови для выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопепии, тщательно контролировать концентрацию креатинина в сыворотке крови и КК, а также осуществлять тщательный мониторинг функции ЦНС, с целью своевременного выявления возможных неврологических расстройств.

Угнетение костного мозга носит обычно обратимый характер. При терапии флударабином солидных опухолей у взрослых наибольшее снижение числа нейтрофилов в среднем наблюдается на 13 день (3-25 день) от начала лечения, тромбоцитов - в среднем на 16 день (2-23 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 панцитопенпии составляла от 2 месяцев до 1 года. Данные чпизоды были выявлены как у предлеченных, так и нелеченных пациентов. Эффекты длительного применения флударабина на ЦНС неизвестны. При терапии препаратом Флугарда рекомендуется производить контроль показателей ЦНС, в связи с возможной нейротоксичностью препарата, которая описана при терапии флударабином в высоких дозах. В рамках пострегистрационного опыта применения флударабина зарегистрированы случаи развития лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии и синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии. Однако в некоторых исследованиях было показано, что при относительно продолжительном применении (до 26 курсов терапии) флударабина 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.

Вне зависимости от наличия или отсутствия 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. У большинства больных с гемолитической анемией отмечался рецидив гемолиза после провокационной пробы с флударабином.

Вольные, получающие лечение флударабином, должны тщательно наблюдаться на предмет появления признаков гемолитической анемии. В случае развития гемолиза рекомендуется прекращение терапии флударабином. Наиболее распространенными лечебными мероприятиями при гемолитической анемии являются трансфузии облученной крови и терапия глюкокортикоидами.

В редких случаях у пациентов, получавших флударабин до, после или одновременно с алкилируюшими цнтостатическими средствами, ингибиторами топопзомеразы или радиотерапией, наблюдались наблюдись мнелодиспластический синдром (МДС)/острый мнелоидный лейкоз (ОМЛ). При ионотерапии флударабином МДС/ОМЛ не наблюдались. Реакция «трансплантат против хозяина» (реакция трансфузируемых иммунокомпетентных лимфоцитов против хозяина), возникающая в результате гемотрансфузий, наблюдалась после переливания необлученной крови больным, получавшим лечение флударабином. 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 препаратом флударабином, следует переливать только облученную кровь.

Сообщалось о единичных случаях развития рака кожи, а также усиления роста уже имеющегося рака кожи, во время или после лечения флударабином.

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

В связи с недостаточным количеством клинических данных по применению флударабина у больных пожилого возраста (старше 75 лет), флударабин в этом возрасте должен применяться с осторожностью.

Следует иметь в виду, что пациенты резистентные к терапии флударабином в большинстве случаев проявляют резистентность и к хлорамбуцилу.

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

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

Меры предосторожности при применении

При обращении с флударабином должны соблюдаться все инструкции, принятые для использования и уничтожения цитотоксическнх препаратов. Следует избегать вдыхания препарата. Рекомендуется использование защитных очков и латексных перчаток. 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. Беременным женщинам работать с флударабином запрещено.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Некоторые побочные действия препарата, такие как повышенная усталость, слабость, нарушения зрения могут отрицательно влиять па способность управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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