Веро-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 в виде пористой массы почти белого цвета.

	1 фл.
флударабина фосфат	50 мг

Вспомогательные вещества: маннит, калия фосфат однозамещенный, натрия гидроксид.

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

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат. 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 К с последующим снижением белкового синтеза.

Фармакокинетика

Всасывание

Флударабина фосфат (2-фтор-ара-АМФ) является водорастворимым предшественником флударабина (2-фтор-ара-А).

У пациентов с хроническим лимфолейкозом после разовой инфузии стандартной дозы препарата в течение 30 мин C_{max} флударабина в плазме равная 3.5-3.7 мкМ достигается к окончанию инфузии. После 5 введений препарата выявляется умеренное повышение C_{max} до 4.4-4.8 мкМ к моменту окончания инфузии.

Максимальный уровень флударабина трифосфата (2-фтор-ара-АТФ) в лейкемических лимфоцитах пациентов с хроническим лимфолейкозом отмечается, в среднем, к 4 ч и характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови незначительное.

Кумуляция флударабина после нескольких циклов терапии может быть исключена. Концентрация флударабина трифосфата в лейкемических клетках значительно выше, чем в плазме, что указывает на его накопление в опухолевых клетках.

Метаболизм

В организме человека флударабина фосфат быстро и полностью дефосфорилируется до нуклеозида флударабина, который транспортируется в лейкемические клетки, где рефосфорилируется до монофосфата и частично до ди- и трифосфата - основного внутриклеточного метаболита флударабина, обладающего цитотоксической активностью.

Выведение

После окончания инфузии наблюдается трехфазное снижение концентрации флударабина с $T_{1/2}$ начальной фазы около 5 мин, промежуточной - 1-2 ч и терминальной - около 20 ч. $T_{1/2}$ флударабина трифосфата из клеток-мишеней составляет, в среднем, от 15 до 23 ч. Флударабин выводится преимущественно с мочой (40-60% в/в введенной дозы).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

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

Показания к применению:

— В-клеточный хронический лимфолейкоз;

— неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности.

Относится к болезням:

- Лимфома

Противопоказания:

— сниженная функция почек с КК<30 мл/мин;

— декомпенсированная гемолитическая анемия;

— беременность;

— период грудного вскармливания;

— повышенная чувствительность к флударабину или другим компонентам препарата.

Следует с *осторожностью* применять препарат после тщательной оценки соотношения риск/польза пациентам в ослабленном состоянии, при выраженном снижении функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия, и/или гранулоцитопения), иммунодефиците, острой вирусной, грибковой или бактериальной инфекции, печеночной недостаточности (эффективность и безопасность применения флударабина не изучена), у детей и пациентов старше 75 лет (в связи с недостаточным количеством клинических данных по применению флударабина).

Способ применения и дозы:

В/в струйно или капельно в течение 30 мин. Рекомендуемая доза - 25 мг/м^2 поверхности тела ежедневно в течение 5 дней каждые 28 дней.

Перед введением содержимое флакона растворяют в 2 мл воды для инъекций.

Для в/в струйного введения необходимую дозу (рассчитанную исходя из поверхности тела пациента) разводят в 10 мл 0.9% раствора натрия хлорида для в/в струйного введения и в 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида для инфузионного введения.

Продолжительность лечения зависит от эффекта и переносимости препарата.

При *хроническом лимфолейкозе* Веро-флударабин применяют до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, обычно - 6 циклов), после чего лечение должно быть прекращено.

При *неходжкинской лимфоме низкой степени злокачественности* Веро-флударабин применяют до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии). После достижения наибольшего эффекта следует обсудить необходимость проведения двух циклов консолидации (обычно - 8 циклов).

Эффективность и безопасность применения флударабина у **детей** не изучены.

У пациентов с **нарушением функции почек:** при **КК от 30 до 70 мл/мин** Веро-флударабин применяют в редуцированной на 50% дозе, при этом лечение следует проводить под постоянным контролем показателей крови. При **КК <30 мл/мин** лечение Веро-флударабином противопоказано.

Побочное действие:

Частота побочных эффектов приведена ниже в соответствии со следующей градацией: часто (>1%), редко (0.1-1%), очень редко (<0.1%).

Со стороны системы кроветворения: нейтропения, тромбоцитопения, анемия. Наибольшее снижение числа нейтрофилов наблюдается на 13 день (от 3 до 25 дня) от начала лечения, тромбоцитов - на 16 день (от 2 до 32 дня). Миелосупрессия может быть выраженной и иметь кумулятивный характер. Снижения числа Т-лимфоцитов, которое наблюдается при длительном лечении флударабином, может вести к увеличению риска возникновения оппортунистических инфекций, включая инфекции, возникающие в результате реактивации латентных вирусных инфекций, например, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Со стороны обмена веществ: в результате лизиса опухоли может развиться гиперурикемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гематурия, уратная кристаллурия и нарушение функции почек. Первым признаком синдрома лизиса опухоли может быть острая боль и гематурия.

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

Со стороны органов чувств: нарушение зрения; редко - неврит зрительного нерва, зрительная невропатия и слепота.

Со стороны дыхательной системы: пневмония; редко - легочные инфильтраты, пневмонит, фиброз легких, сопровождающиеся одышкой и кашлем.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, анорексия, диарея и стоматит; редко - желудочно-кишечные кровотечения на фоне тромбоцитопении, увеличение активности ферментов печени и поджелудочной железы.

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

Со стороны мочевыделительной системы: редко - геморрагический цистит.

Дерматологические реакции: кожная сыпь; редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Аллергические реакции: аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, пузырчатка, синдром Эванса во время и после применения флударабина (вне зависимости от наличия или отсутствия аутоиммунных процессов в анамнезе, а также результатов пробы Кумбса).

Прочие: лихорадка, озноб, инфекции, недомогание, слабость, повышенная утомляемость, периферические отеки.

Передозировка:

Симптомы: высокие дозы флударабина вызывают необратимые изменения в ЦНС, включающие слепоту, кому и смерть. Применение высоких доз также связано с развитием выраженной тромбоцитопении и нейтропении вследствие подавления функции костного мозга.

Лечение: прекращение введения препарата, проведение поддерживающей терапии. Специфический антидот неизвестен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Женщинам детородного возраста следует использовать надежные методы контрацепции во время и не менее 6

месяцев после окончания терапии.

Беременным женщинам работать с Веро-флударабином запрещено.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Не рекомендуется применение флударабина в комбинации с пентостатином (дезоксикоформицином) для лечения рефрактерного хронического лимфолейкоза во избежание летального исхода из-за высокой легочной токсичности.

Терапевтическая эффективность флударабина может быть уменьшена дипиридамолом или другими ингибиторами захвата аденозина.

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

Особые указания и меры предосторожности:

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

За пациентами, применяющими Веро-флударабином, следует вести тщательное наблюдение на предмет своевременного выявления симптомов гематологической и негематологической (прежде всего неврологической) токсичности. Рекомендуется периодическая оценка показателей периферической крови для выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопении, а также тщательный контроль концентрации креатинина в сыворотке крови и определение клиренса креатинина.

В редких случаях у пациентов, получавших флударабин до, после или одновременно с алкилирующими цитотоксическими средствами или радиотерапией, наблюдался миелодиспластический синдром (МДС). При монотерапии флударабином МДС не наблюдался.

После переливания необлученной крови пациентам, получавшим лечение флударабином, наблюдалась реакция "трансплантат против хозяина" (реакция трансфузируемых иммунокомпетентных лимфоцитов против хозяина) с высокой частотой летальных исходов. В связи с этим пациентам, которые нуждаются в гемотрансфузиях и которые получают или получали лечение Веро-флударабином, следует переливать только облученную кровь.

Наблюдались единичные случаи усиления роста имеющегося рака кожи во время или после лечения флударабином.

Поскольку флударабин может вызывать лизис опухоли уже на первой неделе терапии, следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с риском развития этого синдрома (особенно при большой опухолевой массе).

Пациентов, получающих лечение Веро-флударабином, следует тщательно наблюдать на предмет появления признаков гемолитической анемии (снижение уровня гемоглобина и положительная проба Кумбса). В случае развития гемолиза рекомендуется прекращение терапии Веро-флударабином. Наиболее распространенными лечебными мероприятиями при гемолитической анемии являются трансфузии облученной крови и терапия ГКС.

Фертильным женщинам и мужчинам следует использовать надежные методы контрацепции во время и не менее 6 месяцев после окончания терапии.

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

Рекомендуется использовать латексные перчатки и защитные очки. Следует избегать вдыхания препарата. 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. Следует соблюдать правила использования и уничтожения цитостатических средств.

Использование в педиатрии

С осторожностью следует применять препарат у детей вследствие того, что эффективность и безопасность применения препарата у пациентов данной возрастной категории не изучены.

При нарушениях функции почек

Противоаоказано применение флударабаина при сниженной функции почек (КК<30 мл/мин).

При нарушениях функции печени

Следует с *осторожностью* применять препарат после тщательной оценки соотношения риск/польза при печеночной недостаточности (эффективность и безопасность применения флударабина не изучена).

Применение в пожилом возрасте

Следует с *осторожностью* применять препарат у пациентов старше 75 лет (в связи с недостаточным количеством клинических данных по применению флударабина).

Применение в детском возрасте

Эффективность и безопасность применения флударабина у **детей** не изучены.

Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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