МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ФЛУГАРДА®

Регистрационный номер: ЛСР-002967/10

Торговое наименование: Флугарда®

Международное непатентованное название: флударабин (fludarabine)

Лекарственная форма:

лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав

1 флакон содержит:

Действующее вещество: флударабина фосфат 50 мг;

Вспомогательные вещества: маннитол 50 мг, натрия гидроксид 6 мг.

Описание

Пористая масса белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, антиметаболит

Код АТХ: L01BB05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флугарда® - 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 II с последующим снижением белкового синтеза.

Токсичен. Обладает тератогенной активностью. Мутагенными свойствами не обладает.

Фармакокинетика

Флударабина фосфат (2-фтор-ара-АМФ) является водорастворимым предшественником флударабина (2-фтор-ара-А). После внутривенного введения 2-фтор-ара-АМФ быстро дефосфорилируется в организме до нуклеозида 2-фтор-ара-А. После однократной внутривенной инфузии в течение 30 мин максимальная концентрация в плазме (C_{max}) 2-фтор-ара-А составляет 3,5-3,7 мкмоль/л и достигается к концу инфузии. После пяти введений препарата выявляется умеренное повышение C_{max} до 4,4-4,8 мкмоль/л к концу инфузии. При этом кумуляция 2-фтор-ара-А после нескольких циклов терапии может быть незначительной. Связь с белками плазмы крови незначительна.

После окончания инфузии наблюдается трехфазное снижение концентрации с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) 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 объем распределения - 83±55 л/м^2 (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.

Выводится преимущественно почками (40-60% введенной внутривенно 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. Максимальная концентрация 2-фтор-ара-АТФ в опухолевых клетках наблюдалась в среднем через 4 часа, 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 максимальная концентрация в плазме, что указывает на кумуляцию вещества в опухолевых клетках. $T_{1/2}$ 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней составляет 15-23 часов.

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.

Фармакокинетика в особых группах пациентов:

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) (в качестве терапии первой линии). Терапия препаратом Флугарда® в качестве терапии первой линии может быть начата только у пациентов с прогрессирующим заболеванием (стадия С по классификации Binet или стадии III/IV по классификации Rai), либо на стадиях A/B по классификации Binet или стадиях I/II по классификации Rai, когда наблюдаются симптомы и признаки прогрессирования заболевания.
- В-клеточный хронический лимфолейкоз (у пациентов, которые резистентны к терапии алкилирующими препаратами, или у которых отмечается прогрессирование заболевания во время или после применения, по меньшей мере, одной стандартной схемы, содержащей алкилирующие препараты).
- Неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности (НХЛ НЗ);

Противопоказания

- Гиперчувствительность к флударабину или другим компонентам препарата;
- Нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- Декомпенсированная гемолитическая анемия;
- Беременность и период кормления грудью;
- Детский возраст (отсутствуют достаточные клинические данные по эффективности и безопасности).

С осторожностью

Флугарда® должна назначаться 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, детям и больным

старше 75 лет, больным с почечной недостаточностью (клиренс креатинина – 30-70 мл/мин), больным с печеночной недостаточностью.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Способ применения и дозы

Флугарду® следует вводить только внутривенно, при этом следует избегать его случайного внесосудистого попадания.

Рекомендуемая доза флударабина фосфата составляет 25 мг/м^2 поверхности тела в/в один раз в сутки в течение 5-ти 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 внутривенно струйно или разводят в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводят внутривенно капельно примерно в течение 30 минут.

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.

Применение у особых групп пациентов

Больные с нарушением 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.

92409

Больные с нарушением функции почек. 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.

Дети

Эффективность и безопасность у детей не изучена.

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* (≥ 1% и < 10%), *нечасто* (≥ 0,1% и < 1%), *редко* (≥ 0,01% и < 0,1%), *очень редко* (< 0,01%).

Инфекционные и паразитарные заболевания

очень часто – присоединение вторичных инфекций/оппортунистических инфекций (например, реактивация латентных вирусных инфекций, в том числе, вызванных вирусом Herpes zoster, вирусом Эпштейна-Барр, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия), пневмония; *редко* – лимфопролиферативные нарушения (связанные с вирусом Эпштейна-Барр).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

очень часто – нейтропения, тромбоцитопения и анемия; *часто* – миелосупрессия.

Нарушения со стороны иммунной системы

нечасто – аутоиммунные заболевания (в т.ч. аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, пузырчатка, синдром Фишера-Эванса, приобретенная гемофилия).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

часто – анорексия; *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* – ажитация, судороги, кома; *частота неизвестна* – лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ).

Нарушения со стороны органа зрения

часто – нарушение зрения; *редко* - неврит зрительного нерва, зрительная нейропатия и слепота.

Нарушения со стороны сердца

редко – сердечная недостаточность, аритмии.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

очень часто – кашель; *нечасто* – одышка, легочный фиброз, пневмонит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто – тошнота, рвота, диарея; *часто* – стоматит, мукозит; *нечасто* – желудочно-кишечные кровотечения, изменение активности ферментов поджелудочной железы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

нечасто – изменение активности ферментов печени.

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.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

редко - геморрагический цистит.

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 с алкилирующими цитотоксическими средствами или радиотерапией, в редких случаях наблюдался миелодиспластический синдром (МДС) / острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

Передозировка

При применении в дозах, превышающих рекомендуемые, флударабин вызывает развитие лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или синдрома обратимой задней энцефалопатии. Симптомы могут включать головную боль, тошноту, рвоту, судороги, нарушения зрения (такие как потеря зрения), нарушение чувствительности и очаговую неврологическую симптоматику, а также неврит зрительного нерва и папиллит, спутанность сознания, сонливость, ажитацию, парапарез/квадропарез, мышечную спастичность и недержание, необратимые изменения в центральной нервной системе, включающие слепоту, кому и смерть.

Применение флударабина в дозах, превышающих рекомендуемые, также связано с развитием тяжелой тромбоцитопении и нейтропении вследствие подавления функции костного мозга.

Специфические антидоты при передозировке флударабина неизвестны. Лечение заключается в прекращении введения препарата и проведении поддерживающей терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамическое взаимодействие:

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 или другие ингибиторы обратного захвата аденозина могут уменьшить терапевтическую эффективность флударабина.

Фармакокинетическое взаимодействие:

При применении комбинации флударабина и цитарабина наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие. При совместном применении цитарабина с флударабином показаны более высокие внутриклеточные максимальные концентрации и площадь под кривой «время-концентрация» (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

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

Нейротоксичность

При использовании высоких доз в исследованиях с целью определения оптимальных доз у пациентов с острым лимфолейкозом, применение флударабина было связано с развитием тяжелых неврологических симптомов, включая слепоту, кому и смерть. Эти симптомы развивались в течение от 21 до 60 дней после применения последней дозы и наблюдались примерно у 36% пациентов при применении флударабина внутривенно в дозах, приблизительно в 4 раза превышающих рекомендованные, (96 мг/м^2 поверхности тела/сутки в течение 5 – 7 дней). У пациентов, принимающих флударабин в диапазоне доз,

рекомендованных для лечения хронического лимфолейкоза и неходжкинской лимфомы низкой степени злокачественности, тяжелые токсические симптомы со стороны ЦНС наблюдались редко (кома, возбуждение и судороги) или нечасто (спутанность сознания).

Влияние длительного применения флударабина на центральную нервную систему неизвестно. Однако в некоторых исследованиях было показано, что при относительно продолжительном применении (до 26 курсов терапии) флударабина удовлетворительно переносится пациентами. За пациентами следует внимательно наблюдать для выявления неврологических симптомов.

Лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)

Применение флударабина может быть связано с развитием лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии и синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ).

Эти заболевания могут развиться:

- при применении в рекомендованных дозах

Когда флударабин применяется после или в комбинации с препаратами, применение которых также приводит к развитию лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или СОЗЛ;

Или когда флударабин применяется у пациентов с факторами риска, такими как: краниальное облучение или общее (тотальное) облучение всего тела, трансплантация гемопоэтических клеток, реакция «трансплантат против хозяина», почечная недостаточность или печеночная энцефалопатия.

- при применении в дозах, превышающих рекомендованные дозы.

Симптомы лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или СОЗЛ могут включать головную боль, тошноту и рвоту, судороги, нарушения зрения (такие как потеря зрения), нарушение чувствительности, очаговую неврологическую симптоматику, а также неврит зрительного нерва и папиллит, спутанность сознания, сонливость, ажитацию, парапарез/квадропарез, мышечную спастичность и недержание. Лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия и СОЗЛ могут быть необратимыми, жизнеугрожающими или фатальными.

При подозрении на лейкоэнцефалопатию, острую токсическую лейкоэнцефалопатию или СОЗЛ лечение флударабином должно быть прекращено. Пациенты должны находиться под наблюдением медицинского персонала, им необходимо сделать томографию головного мозга, предпочтительно МРТ. Если диагноз подтверждается, терапия флударабином должна быть прекращена навсегда.

Пациенты в ослабленном состоянии

У пациентов в ослабленном состоянии препарат Флугарда® следует применять с осторожностью и после тщательной оценки соотношения риск/польза. Это особенно важно для пациентов с тяжелыми нарушениями функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), иммунодефицитом или оппортунистическими инфекциями в анамнезе.

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

Прогрессирование заболевания

Прогрессирование заболевания и его трансформация (например, синдром Рихтера) обычно отмечались у пациентов с хроническим лимфолейкозом.

Рак кожи

Сообщалось о случаях развитии новых злокачественных новообразований кожи, а также ухудшение или обострение уже существующих опухолевых кожи, во время или после лечения флударабином.

При терапии препаратом Флугарда® 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 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 панцитопении составляла от 2 месяцев до 1 года. Данные эпизоды были выявлены как у предлеченных, так и нелеченных пациентов. Эффекты длительного применения флударабина на центральную нервную систему неизвестны. 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 Фишера-Эванса) во время или после лечения флударабином. У большинства больных с гемолитической анемией отмечался рецидив гемолиза после провокационной пробы с флударабином.

Больные, 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 глюкокортикостероидами.

В редких случаях у пациентов, получавших флударабин до, после или одновременно с алкилирующими цитотоксическими средствами или радиотерапией, наблюдались наблюдись миелодиспластический синдром (МДС) / острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). При монотерапии 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.

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 назначаться 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 цитотоксических 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 управлять транспортными средствами и механизмами

Некоторые побочные действия препарата, такие как повышенная усталость, слабость, нарушения зрения, могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 50 мг.

По 50 мг флударабина фосфата во флаконы бесцветного нейтрального стекла, герметично укупоренные резиновыми пробками с обкаткой алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой.

По 1 флакону с инструкцией по применению в пачке из картона. По 5 флаконов в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ. По 1 контурной ячейковой упаковке с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом защищённом от света месте при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту.

Производитель

ЗАО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, Петродворцовый р-н, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А

ПРОИЗВЕДЕНО:

ЗАО «БИОКАД», Россия, 143422, Московская обл., Красногорский р-н, с. Петрово-Дальнее

Тел.: +7 (495) 992 66 28

Факс: +7 (495) 992 82 98

Вице-президент
по разработкам и исследованиям
ЗАО «БИОКАД» _____ Р.А. Иванов

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО * ГОРОД САНКТ-ПЕТЕРБУРГ * ОГРН 1025002867196 * РОССИЯ * "БИОКАД" для документов

МЗ РФ ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 5

92409