МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001990 - 300113
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ФЛУДАРАБИН-АКТАВИС

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: ФЛУДАРАБИН-АКТАВИС

Международное непатентованное название (МНН): флударабин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав:

1 флакон содержит:

активное вещество: флударабина фосфат 50 мг;

вспомогательные вещества: маннитол 50,0 мг, натрия гидроксид (1Н раствор) до значения pH 7,7.

Описание: пористая масса от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - антиметаболит

Код АТХ: L01BB05

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

ФАРМАКОДИНАМИКА

Препарат Флударабин-Актавис содержит флударабина фосфат – фторированный нуклеотидный аналог противовирусного средства 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.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Флударабина фосфат (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 минут максимальная концентрация (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 показали умеренную кумуляцию со средней величиной C_{max} равной 4,4-4,8 мкмоль к моменту окончания инфузии. В течение пятидневного лечения уровни 2-фтор-ара-А в плазме увеличивались 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: период полувыведения ($T_{1/2}$) в альфа-фазе составляет приблизительно 5 минут, бета-фазе - 1-2 ч и в терминальной стадии - около 20 ч.

Сравнение фармакокинетики 2-фтор-ара-А показало, что в среднем общий плазменный клиренс составляет 79$\pm$40 мл/мин/м^2 (2,2$\pm$1,2 мл/мин/кг), а средний объем распределения – 83$\pm$55 л/м^2 (2,4$\pm$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.

2-фтор-ара-А выводится преимущественно почками (от 40% до 60% введенной в/в дозы).

2-фтор-ара-А доставляется в лейкозные клетки активным транспортом, после этого 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. C_{max} 2-фтор-ара-АТФ в лейкозных лимфоцитах пациентов с ХЛЛ наблюдалась в среднем через 4 часа после инфузии и характеризовалась значительным колебанием средней величины, составляющей приблизительно 20 мкмоль. Концентрация 2-фтор-ара-АТФ в лейкозных

клетках была значительно выше, чем его максимальная концентрация в плазме крови, что указывает на кумуляцию вещества в опухолевых клетках.

$T_{1/2}$ 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней составляет в среднем от 15 до 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 ПРИМНЕНИЮ

— В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ);

— неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности (НХЛ НЗ);

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

— декомпенсированная гемолитическая анемия;

— беременность;

— период лактации (грудное вскармливание);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата;

— детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой и бактериальной природы, выраженное угнетение функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), ослабленные пациенты, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, иммунодефицит, у пациентов старше 75 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Женщины и мужчины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время и не менее 6 месяцев после окончания терапии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Флударабин-Актавис следует вводить только внутривенно.

Рекомендуемая доза составляет 25 мг/м^2 поверхности тела ежедневно в течение 5 дней каждые 28 дней.

Содержимое каждого флакона следует растворить в 2 мл воды для инъекций. В 1 мл приготовленного раствора содержится 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 натрия хлорида и вводят в/в струйно или разводят в 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно примерно в течение 30 мин.

Продолжительность лечения

Продолжительность лечения зависит от эффекта и переносимости препарата.

При В-клеточном хроническом лимфолейкозе препарат Флударабин-Актавис следует применять до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, обычно - 6 циклов), после этого лечение следует прекратить.

При неходжкинской лимфоме низкой степени злокачественности лечение препаратом Флударабин-Актавис рекомендуется проводить до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии). После достижения наибольшего эффекта следует рассмотреть необходимость проведения двух циклов консолидации. В большинстве случаев требуется не более 8 циклов лечения.

Нарушение 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.

Нарушение функции почек

При КК 30-70 мл/мин необходимо уменьшить дозу на 50%. При проведении терапии у этих пациентов необходим постоянный гематологический контроль.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота нежелательных явлений указана на основании данных клинических исследований, независимо от причинно-следственной связи с применением препарата Флударабин-Актавис, в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥ 10%), часто (<10% - ≥ 1%), нечасто (< 1% - ≥ 0.1%), редко (< 0.1% - ≥ 0.01%), очень редко (< 0,01%).

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

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).

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 гиперурикемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гематурия, уратная кристаллурия и почечная недостаточность.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: часто - периферическая нейропатия; нечасто - спутанность сознания; редко - возбуждение, судороги, кома, кровоизлияние в головной мозг.

Со стороны органа зрения: часто - нарушения зрения; редко - неврит зрительного нерва, зрительная нейропатия 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. Сообщалось о редких случаях усиления роста имеющегося рака кожи, а также развития рака кожи во время или после лечения флударабином.

Аллергические реакции: редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактический шок.

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, отеки; редко - лимфопролиферативные нарушения (связанные с вирусом Эпштейна-Барр).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: Флударабин в высоких дозах вызывает необратимые изменения в центральной нервной системе (ЦНС), включающие слепоту, кому и летальный исход. При применении флударабина в дозах, в 4 раза превышающих рекомендуемые (96 мг/м^2/сут в течение 5-7 дней), нейротоксичность наблюдалась примерно у 36% больных, при этом симптомы нейротоксичности появлялись на 21-60 день после введения последней дозы.

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

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

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Применение флударабина в комбинации с пентостатином (дезоксикоформицином) для лечения ХЛЛ часто приводило к летальному исходу из-за высокой легочной токсичности, поэтому не рекомендуется применять флударабин в комбинации с пентостатином.

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

При лечении комбинацией флударабина и цитарабина у пациентов с ХЛЛ и ОМЛ наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие. При совместном применении цитарабина с флударабином показаны более высокие внутриклеточные максимальные концентрации и внутриклеточные AUC метаболита цитарабина - арабинозила цитозинтрифосфата. Плазменные концентрации цитарабина и выведение арабинозила цитозинтрифосфата не изменялись

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Женщины и мужчины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время и не менее 6 месяцев после окончания терапии.

С осторожностью после тщательной оценки соотношения риск/польза следует применять у ослабленных пациентов, при выраженном снижением функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), при почечной недостаточности, печеночной недостаточности, иммунодефиците, оппортунистических инфекциях в анамнезе и пациентов старше 75 лет.

Лечение препаратом Флударабин-Актавис следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения цитотоксических средств.

Препарат Флударабин-Актавис следует вводить только в/в. Не было сообщений о возникновении выраженных локальных побочных реакций при введении препарата экстравазально. Однако необходимо избегать случайного внесосудистого его введения.

При терапии препаратом Флударабин-Актавис рекомендуется периодически оценивать показатели периферической крови для выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопении, тщательно контролировать концентрацию креатинина в сыворотке крови и КК, а также осуществлять тщательный мониторинг за функцией ЦНС с целью своевременного выявления возможных неврологических расстройств.

Угнетение костного мозга обычно носит обратимый характер. При терапии препаратом Флударабин-Актавис солидных опухолей у взрослых наибольшее снижение количества 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 с летальным исходом. Продолжительность клинически значимой панцитопении составляла от 2 месяцев до 1 года. Данные эпизоды были выявлены как у ранее леченных, так и нелеченных пациентов.

Эффекты длительного применения препарата Флударабин-Актавис на ЦНС неизвестны. Однако в некоторых исследованиях было показано, что при относительно продолжительном применении (до 26 курсов терапии) флударабин удовлетворительно переносится пациентами.

На фоне терапии препаратом Флударабин-Актавис 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 препаратом Флударабин-Актавис. У большинства больных с гемолитической анемией отмечался рецидив гемолиза после провокационной пробы с флударабином. Больные, получающие лечение препаратом Флударабин-Актавис, должны тщательно наблюдаться на предмет появления признаков гемолитической анемии. В случае развития гемолиза рекомендуется прекращение терапии препаратом. Наиболее распространенными лечебными мероприятиями при гемолитической анемии

являются трансфузии облученной крови и терапия глюкокортикостероидными препаратами.

В редких случаях у пациентов, получавших флударабин до, после или одновременно с алкилирующими цитотоксическими средствами или радиотерапией, наблюдались МДС/ОМЛ. При монотерапии препаратом Флударабин-Актавис МДС/ОМЛ не наблюдались.

Реакция "трансплантат против хозяина" (реакция трансфузируемых иммунокомпетентных лимфоцитов против хозяина), возникающая в результате гемотрансфузий, наблюдался после переливания необлученной крови больным, получавшим лечение препаратом Флударабин-Актавис. 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 Флударабин-Актавис, следует переливать только облученную кровь.

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

Следует иметь в виду, что пациенты, резистентные к терапии препаратом Флударабин-Актавис, в большинстве случаев проявляют резистентность и к хлорамбуцилу.

Во время и после лечения препаратом Флударабин-Актавис следует избегать вакцинации живыми вакцинами.

При обращении с препаратом следует соблюдать 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 препаратом запрещено.

Применение в педиатрии

Эффективность и безопасность применения препарата Флударабин-Актавис у детей до 18 лет не установлены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Некоторые побочные действия препарата, такие как повышенная утомляемость, слабость, нарушения зрения, спутанность сознания, возбуждение и судороги могут отрицательно влиять на способность к управлению автомобилем и выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 50 мг.

По 100 мг в стеклянный флакон (тип I), герметично укупоренный резиновой пробкой (тип I) и обкатанный алюминиевым колпачком с полипропиленовым диском. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

48 месяцев.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«Актавис Групп ПТС ехф», Исландия,

произведено «С.К. Синдан-Фарма С.Р.Л»,

11 Йон Михалаче бульвар, сектор 1,

011171, Бухарест, Румыния.

Претензии потребителей направлять по адресу

ООО «Актавис»

127018, г. Москва, ул. Сущевский Вал, д. 18,

Тел.: (495) 644-44-14, факс: (495) 644-44-24

Медицинский директор
ООО «Актавис» Вильчинская М.Ю.

