ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ФЛУТОТЕРА® (FLUTOTERA®)

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Флутотера®
Международное непатентованное название: флударабин (fludarabine)
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав
1 таблетка содержит:
активное вещество: флударабина фосфат 10 мг.
вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, микрокристаллическая целлюлоза, лактозы моногидрат, магния стеарат, опадрай II 85F97487 (поливиниловый спирт, макрогол-3350, титана диоксид, тальк, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид желтый).

Описание
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит.

Код АТХ: L01BB05.

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. Флударабина фосфат быстро дефосфорилируется до 2-фтор-ара-А, который, захватываясь клетками, затем внутриклеточно фосфорилируется дезоксицитидинкиназой до активного трифосфата (2-фтор-ара-АТФ). Этот метаболит ингибирует рибонуклеотидредуктазу, ДНК-полимеразу, ДНК-праймазу и ДНК-лигазу, вследствие чего угнетается синтез ДНК. 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), в организме человека 2-фтор-ара-АМФ быстро и полностью дефосфорилируется до нуклеозида 2-фтор-ара-А. Связь с белками плазмы крови – незначительная. После приема внутрь максимальн ая концентрация (20-30% от концентрации, определяемой к концу внутривенной инфузии) в крови наблюдается через 1-2 ч. Биодоступность составляет 50-65%. Пища незначительно (менее 10%) увеличивает площадь под фармакокинетической кривой, незначительно снижает максимальную концентрацию и увеличивает время ее наступления, не изменяет период полувыведения. 2-фтор-ара-А выводится преимущественно почками. При хронической почечной недостаточности (ХПН) его клиренс снижается. 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 значительно выше, чем его максимальная концентрация в плазме, что указывает на кумуляцию вещества в опухолевых клетках. Период полувыведения 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней составляет в среднем от 15 до 23 часов.

Показания к применению

- В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)
- Неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности (НХЛ НЗ)
- Фолликулярные В-клеточные лимфомы
- Лимфомы из клеток мантийной зоны

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к флударабину или другим компонентам препарата.
- Нарушение функции почек (ХПН) с клиренсом креатинина < 30 мл/мин.
- Декомпенсированная гемолитическая анемия.
- Беременность и период кормления грудью
- Детский возраст (отсутствие достаточных клинических данных)

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

Способы применения и дозы

Внутрь 40 мг/м^2 поверхности тела ежедневно в течение 5 дней каждые 28 дней. Таблетки можно принимать как натощак, так и одновременно с приёмом пищи. Таблетки следует принимать целиком (не разжевывать, не ломать), запивая водой.

Продолжительность лечения зависит от эффекта и переносимости препарата.

Больным ХЛЛ флударабин должен назначаться до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, обычно - 6 циклов), после чего лечение должно быть прекращено.

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

- Нарушение функции почек

При клиренсе креатинина от 30 до 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 флударабина, в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥ 10%), часто (<10% - ≥1%), нечасто (<1% - ≥0,1%), редко (<0,1% - ≥0,01%).

Инфекции: очень часто – присоединение вторичных инфекций/оппортунистических инфекций (как, например, реактивация латентных вирусов, в т.ч., вирусов герпеса и Эпштейна-Барр, прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия), пневмония; редко - лимфопролиферативные нарушения (связанные с вирусом Эпштейна-Барр).

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, пемфигус, синдром Эванса, приобретенная гемофилия).
Со стороны системы пищеварения: очень часто - тошнота, рвота, диарея; часто - стоматит, мукозит; нечасто - желудочно-кишечные кровотечения, нарушение показателей ферментов печени и поджелудочной железы.
Нарушения метаболизма: часто – анорексия; 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 нейропатия; нечасто – спутанность сознания; редко – возбуждение, судороги, кома.
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 мочеполовой системы: редко - геморрагический цистит.
Со стороны кожи и кожных придатков: часто - кожная сыпь; очень 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.
Прочие: очень часто – повышение температуры тела, повышенная утомляемость, слабость, часто – озноб, недомогание, отеки.
У пациентов, получавших флударабин до, после или одновременно с алкилирующими цитотоксическими средствами, ингибиторами топоизомеразы или радиотерапией, часто наблюдался миелодиспластический синдром (МДС)/острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

Передозировка
При превышении рекомендуемых доз флударабина возможно развитие необратимых изменений со стороны центральной нервной системы, потеря зрения, кома и летальный исход, а также развитие тяжелой формы тромбоцитопении и нейтропении вследствие подавления функции костного мозга. В случае появления угрожающих симптомов препарат следует немедленно отменить и проводить поддерживающую терапию. Специфический антидот не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Использование флударабина в комбинации с пентостатином для лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) часто приводило к летальному исходу из-за высокой легочной токсичности. Дипиридамол или другие ингибиторы обратного захвата аденозина могут уменьшить терапевтическую эффективность флударабина.
При лечении комбинацией флударабина и цитарабина у пациентов с ХЛЛ наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие.

Особые указания
- 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 клиренса креатинина, а также осуществлять тщательный мониторинг функций ЦНС с целью своевременного выявления возможных неврологических расстройств.

- Угнетение костного мозга обычно носит обратимый характер. При терапии солидных опухолей флударабином у взрослых наибольшее снижение числа нейтрофилов в среднем наблюдается на 13 день (3-25 день) от начала лечения, тромбоцитов – в среднем на 16 день (2-32 день). Миелосупрессия может быть выраженной и иметь кумулятивный характер. Было описано несколько случаев гипоплазии или аплазии костного мозга у взрослых, проявлявшихся 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) флударабин 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.

  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.
- Часто у пациентов, получавших флударабин до, после или одновременно с алкилирующими цитотоксическими средствами, ингибиторами топоизомеразы или радиотерапией, наблюдались 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 флударабином, следует переливать только облученную кровь.
- Так как флударабин 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 флударбина 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.

- Женщины и мужчины должны использовать надежные методы контрацепции во время и не менее 6 месяцев после окончания терапии.
- Во время и после лечения флударабином следует избегать вакцинации живыми вакцинами.
- 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 к вождению автомобиля и управлению 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
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 10 мг.
По 5 таблеток в блистере из ПВХ/Ал.
По 1, 2, 3, 4 или 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения
При температуре не выше 30°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года.
Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.
Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель
Лаборатория Тютор С.А.С.И.Ф.И.А., произведено Лаборатория Варифарма С.А., Аргентина
Laboratory Tuteur S.A.C.I.F.I.A., manufactured by Laboratory Varifarma S.A., Argentina.

Адрес: Ав. Хуан де Гарай, 842/48, Буэнос-Айрес, Аргентина
Av. Juan de Garay, 842/48, Buenos Aires, Argentina
Упаковано ООО «Протера», Россия
Юридический Адрес: 119421, Москва, Ленинский пр., д.99
Тел. (495) 662-50-63, факс (495) 662-50-61

Претензии потребителей принимаются по адресу представительства компании Генфа Медика С.А., Швейцария:
119421 Москва, Ленинский пр., д.99
Тел. (495) 662-50-65, факс (495) 662-50-61

Генфа Медика С.А. Швейцария Genfa Medica S.A. Switzerland

Представитель фирмы

РОСЗДРАВНАДЗОРА ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА