

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Веро-флударабин

Регистрационный номер

Торговое название препарата: Веро-флударабин

Международное непатентованное название: флударабин (fludarabinE)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав

Один флакон содержит:

Активное вещество: флударабина фосфат в пересчете на 100% вещество 50 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 50 мг, натрия гидроксид – до pH 7,6.

Описание: пористая масса почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство, антиметаболит.

Код АТХ: [L01BB05].

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Веро-флударибин – противоопухолевый препарат, содержит флударабина фосфат, который является водорастворимым фторированным нуклеотидным аналогом противовирусного средства видарабина, 9-бета-D-арабинофуранозиладенина (ара-А), относительно устойчивого к действию аденозиндезаминазы.

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) дезоксицитидинкиназой. Этот метаболит ингибирует ДНК-полимеразу (альфа, дельта и ипсилон), ДНК-праймазу и ДНК-лигазу, рибонуклеотидредуктазу и встраивается в ДНК и РНК, что приводит к терминации репликации ДНК, нарушению функции РНК, процессинга и трансляции мРНК. 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.

Фармакокинетика

Не было выявлено четкой корреляции между фармакокинетикой флударабина и его лечебным эффектом у онкологических больных, при этом частота обнаружения нейтропении 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 дефосфорилируется до нуклеозида 2-фтор-ара-А. Связь с белками плазмы крови – незначительная.

После разовой инфузии больным ХЛЛ стандартной дозы препарата в течение 30 минут максимальная концентрация 2-фтор-ара-А в плазме равная 3,5 - 3,7 мкМ достигается к окончанию инфузии. После пяти введений препарата выявляется умеренное повышение максимальной концентрации до 4,4 - 4,8 мкМ к моменту окончания инфузии. Кумуляция 2-фтор-ара-А после нескольких циклов терапии может быть исключена. После окончания инфузии наблюдается трёхфазное снижение концентрации с периодом полувыведения начальной фазы около 5 минут, промежуточной – 1 - 2 часа и терминальной – около 20 часов.

Согласно результатам фармакокинетических исследований средний общий плазменный клиренс 2-фтор-ара-А составляет 79 ± 40 мл/мин/м² поверхности тела ($2,2 \pm 1,2$ мл/мин/кг массы тела), а средний объем распределения — 83 ± 55 л/м² ($2,4 \pm 1,6$ л/кг). Характерна значительная индивидуальная вариабельность показателей. Концентрация 2-фтор-ара-А в плазме крови и площадь под фармакокинетической кривой линейно возрастают с повышением дозы, а период полувыведения, плазменный клиренс и объем распределения не зависят от дозы.

2-фтор-ара-А выводится преимущественно почками (от 40 до 60 % введенной внутривенно дозы). У лиц со сниженной функцией почек наблюдается уменьшение общего клиренса, что указывает на необходимость снижения дозы.

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. Максимальный уровень 2-фтор-ара-АТФ в лейкемических лимфоцитах пациентов с ХЛЛ отмечается в среднем к 4 часам и характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью. Концентрация 2-фтор-ара-АТФ в лейкемических клетках значительно выше, чем в плазме, что указывает на его накопление в опухолевых клетках. Период полувыведения 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней составляет в среднем от 15 до 23 часов.

Показания

- Хронический В-клеточный лимфолейкоз (ХЛЛ)
- Неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности (НХЛ НЗ)

Противопоказания

- Гиперчувствительность к флударабину или другим компонентам препарата
- Сниженная функция почек с клиренсом креатинина <30 мл/мин
- Декомпенсированная гемолитическая анемия.
- Беременность и период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Внутривенно струйно или капельно в течение 30 минут.

Рекомендуемая доза - 25 мг/м² поверхности тела ежедневно в течение 5 дней каждые 28 дней.

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

Для внутривенного струйного введения необходимую дозу (рассчитанную исходя из поверхности тела больного) разводят в 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для внутривенного струйного введения и в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузионного введения.

Продолжительность лечения зависит от эффекта и переносимости препарата.

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

У больных НХЛ НЗ лечение Веро-флударабином рекомендуется проводить до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии). После достижения наибольшего эффекта следует обсудить необходимость проведения двух циклов консолидации (обычно 8 циклов).

Дети: Эффективность и безопасность Веро-флударабина у детей не изучены.

Снижение функции почек

При клиренсе креатинина от 30 до 70 мл/мин Веро-флударабин назначается в редуцированной на 50 % дозе, при этом лечение должно проводиться под постоянным контролем показателей крови. При клиренсе креатинина <30 мл/мин лечение Веро-флударабином противопоказано.

Меры предосторожности при применении

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

Пациенты, получающие лечение Веро-флударабином, должны тщательно наблюдаться 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.

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 Веро-флударабином, следует переливать только облученную кровь.

Сообщалось о единичных случаях усиления роста имеющегося рака кожи во время или после лечения флударабином.

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).

Больные, получающие лечение Веро-флударабином, должны тщательно наблюдаться на предмет появления признаков гемолитической анемии (снижение уровня гемоглобина и положительная проба Кумбса). В случае развития гемолиза рекомендуется прекращение терапии Веро-флударабин. Наиболее распространенными лечебными мероприятиями при гемолитической анемии являются трансфузии облученной крови и терапия глюкокортикостероидами.

Веро-флударабин должен 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 острой вирусной, грибковой или бактериальной инфекцией, детям и больным с печеночной недостаточностью (эффективность и безопасность флударабина у детей, а также у пациентов с печеночной недостаточностью не изучена), больных старше 75 лет (в связи с недостаточным количеством клинических данных по применению флударабина у больных пожилого возраста).

Фертильные женщины и мужчины должны использовать противозачаточные средства во время и не менее 6 месяцев после окончания терапии.

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

Беременным женщинам работать с Веро-флударабином запрещено.

Следует соблюдать правила использования и уничтожения цитостатических средств.

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.

Передозировка

Высокие дозы флударабина вызывают необратимые изменения в центральной нервной системе, включающие слепоту, кому и смерть. Применение высоких доз также связано с развитием выраженной тромбоцитопении и нейтропении вследствие подавления функции костного мозга.

Специфические антитоды при передозировке флударабином неизвестны. Лечение заключается в прекращении введения препарата и проведении поддерживающей терапии.

Побочное действие

Частота побочных эффектов приведена ниже в соответствии со следующей градацией: типичные ($\geq 1\%$), редкие ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), очень редкие явления ($< 0,1\%$).

Со стороны органов кроветворения: нейтропения, тромбоцитопения и анемия. Наибольшее снижение числа нейтрофилов в среднем наблюдается на 13 день (от 3 до 25 дня) от начала лечения, тромбоцитов – в среднем 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.

Нарушения метаболизма: в результате лизиса опухоли может развиваться 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 центральной и периферической нервной системы: периферическая нейропатия. Редко - коматозное или возбужденное состояние, эпилептиформные припадки, спутанность сознания.

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

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

Со стороны системы пищеварения: 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 - развитие сердечной недостаточности и аритмии.

Со стороны мочеполовой системы: редко - геморрагический цистит.

Со стороны кожи и кожных придатков: кожная сыпь; редко - развитие синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла).

Аутоиммунные реакции: 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, пузырчатка, синдром Эванса) во время или после лечения флударабином.

Прочие: лихорадка, озноб, инфекции, недомогание, слабость и повышенная утомляемость, перифирические отеки относятся к типичным явлениям.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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 флударабина в комбинации с пентостатином не рекомендуется.

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

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

Применение при беременности и кормлении грудью

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 мес. после окончания терапии.

Влияние на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами

Некоторые побочные эффекты препаратов, такие как повышенная усталость, слабость, нарушение четкости зрения, могут отрицательно влиять на способность управлять автомобилем и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 50 мг.

50 мг активного вещества во флаконы бесцветного стекла, герметично закупоренные пробками резиновыми, с обкаткой колпачками алюминиевыми или алюмо-пластиковыми.

1 флакон с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

3 или 5 флаконов с инструкцией по применению помещают в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

25, 35 или 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С в защищенном от света и недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечению срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел.: (49243) 7-17-53