Инструкция по применению
Флударабин-Тева Концентрат для приготовления раствора 25 мг/мл 2 мл Флакон 1 шт

Характеристики



Форма выпуска: Раствор
Страна: Нидерланды
Производитель: ТЕВА
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Флударабин
Количество в упаковке: 1
Дозировка действующего вещества: 25 мг/мл
Срок годности: 36

Описание

Прозрачный, бесцветный или коричневато-желтый раствор.

Действующее вещество

Флударабин

Состав

В 1 мл концентрата содержится: действующее вещество флударабина фосфат 25 мг вспомогательные вещества: маннитол 25 мг, натрия гидроксид 3,3 мг, вода для инъекций q.s. до 1 мл.

Форма выпуска

Раствор

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/м2 в течение 30 мин максимальная концентрация (Смах) 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 Смах равной 4,4-4,8 мкмоль к моменту окончания инфузии. В течение пятидневного лечения уровни 2-фтор-ара-А в плазме увеличились 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 Смах в плазме уровни 2-фтор-ара-А снижаются в три фазы: период полувыведения (Т1/2) в альфа-фазе составляет приблизительно 5 минут, бета-фазе 1-2 часа и в терминальной стадии около 20 часов. Сравнение фармакокинетики 2-фтор-ара-А показало, что в среднем общий плазменный клиренс составляет 79+40 мл/мин/м2 (2,2+1,2 мл/мин/кг), а средний объем распределения - 83+55 л/м2 (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 Т1/2, плазменный клиренс и объемы распределения остаются постоянными вне зависимости от дозы. 2-фтор-ара-А выводится преимущественно почками (40-60% введенной в/в дозы). 2-фтор-ара-А доставляется в лейкозные клетки активным транспортом, где 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. Максимальная концентрация 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 примерно 20 мкмоль. Концентрация 2-фтор-ара-АТФ в лейкозных клетках была всегда значительно выше, чем его максимальная концентрация в плазме, что указывает на кумуляцию вещества в клетках-мишенях. Т1/2 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней составляли в среднем 15 и 23 часа. 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 фосфата в виде угнетения гемопоэза. У лиц со сниженной функцией почек наблюдалось уменьшение общего клиренса препарата, что указывает на необходимость снижения дозы.

Показания

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

Противопоказания

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

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 флударабином 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, проявляющихся панцитопенией, иногда со смертельным исходом. Продолжительность клинически значимой панцитопении составляла от 2 мес до 1 года. Данные эпизоды были выявлены как у предлеченных, так и нелеченных пациентов. Пациентам с повышенным риском развития оппортунистических инфекций рекомендовано проведение профилактической терапии. На фоне терапии флударабином было отмечено развитие серьезных оппортунистических инфекций, в некоторых случаях, приводящих к смерти. Если в дальнейшем предусматривается пересадка гематопоэтических стволовых клеток, необходимо проявлять осторожность при назначении флударабина, который относится к цитотоксическим веществам. При переливании необлученной крови пациентам, получающим лечение флударабином, наблюдалось развитие реакции трансплантат против хозяина (реакция трансфузируемых иммунокомпетентных лимфоцитов против хозяина), что связано с высокой частотой летальных исходов. Пациентам, нуждающимся в гемотрансфузиях и получающих или получавших флударабин, следует переливать только облученную кровь. Синдром распада опухоли, возникающий при лечении флударабином, наблюдался у пациентов

с ХЛЛ, имеющих большую опухолевую массу. Так как флударабин может оказывать лечебный эффект уже на первой неделе терапии, необходимо принять меры предосторожности у пациентов с вероятным риском развития данного осложнения. Вне зависимости от наличия или отсутствия аутоиммунных процессов в анамнезе, а также от результатов пробы Кумбса существует риск возникновения угрожающих жизни аутоиммунных реакций (аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, пузырчатка, синдром Эванса) во время или после лечения флударабином. Возможен повторный гемолитический процесс после возобновления лечения флударабином. Пациенты, получающие флударабин, должны тщательно наблюдаться на предмет выявления гемолиза. При развитии гемолиза рекомендуется прекращение терапии. Наиболее часто применяемые терапевтические меры для лечения аутоиммунной гемолитической анемии - трансфузия крови (облученной) и глюкокортикостероиды. Мужчины и женщины, ведущие половую жизнь, должны применять надежные методы контрацепции во время (и в течение 6 месяцев после окончания) лечения флударабином. Во время и после лечения флударабином следует избегать вакцинации живыми вакцинами. Большинство нечувствительных к флударабину пациентов также нечувствительны к хлорамбуцилу. Используют только прозрачный и бесцветный раствор, не содержащий видимых твердых частиц. В случае повреждения контейнера препарат не используют. Химическая и физическая стабильность раствора, приготовленного для инъекций или инфузий, сохраняется в течение 3 дней при температуре 25оС или в холодильнике (2-8оС) при разведении концентрата 0,9% раствором натрия хлорида для инфузий или 5% раствором декстрозы для инфузий. С точки зрения микробиологической чистоты разведенный раствор следует использовать немедленно, допускается хранение разбавленного раствора в холодильнике (2-8°С) в течение не более 24 ч. При работе с флударабином следует соблюдать правила обращения с цитотоксическими препаратами. Избегать контакта с раствором! При попадании раствора на кожу, слизистые оболочки или в глаза, необходимо тщательно промыть их большим количеством воды.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8°С в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте!