

UA/18605/02/02
bip 26.03.2021 78

accord

Fludarabin Accord®

Zusammensetzung

Wirkstoff: Fludarabin phosphat.
Hilfsstoffe: Mannitol, Dinatrium phosphat dihydricus, Aqua ad injectabilia.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit
Durchstechflaschen mit Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung zu 50 mg/2 ml.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Therapie der chronisch-lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ. Die Firstline-Therapie mit Fludarabin Accord sollte nur bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung begonnen werden, d.h. im Binet-Stadium B oder C, einhergehend mit krankheitsbedingten Symptomen oder Zeichen einer Krankheitsprogression. Behandlung des niedrig malignen Non-Hodgkin Lymphoms im Stadium 3 bis 4 bei Patienten, die auf eine Standardtherapie mit mindestens einer alkylierenden Substanz nicht angesprochen haben oder bei denen die Krankheit während oder nach der Standardtherapie fortgeschritten ist.

Dosierung/Anwendung

Fludarabin Accord soll nur unter Aufsicht eines in der Onkologie erfahrenen Arztes angewendet werden. Fludarabin Accord wird als intravenöse Bolusinjektion oder als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Zubereitung der Lösungen: siehe Sonstige Hinweise/Hinweise für die Handhabung.

Übliche Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg Fludarabinphosphat pro Quadratmeter Körperoberfläche. Sie wird in Abständen von 28 Tagen jeweils 5 Tage hintereinander verabreicht. Die Behandlungsdauer ist vom Behandlungserfolg und von der Verträglichkeit des Arzneimittels abhängig. Bei CLL-Patienten sollten nach Erreichen der maximalen Wirkung (komplette oder partielle Remission, normalerweise nach 6 Behandlungszyklen) 3 weitere Behandlungszyklen mit Fludarabin Accord durchgeführt werden. Danach sollte das Präparat abgesetzt werden. Bei Patienten mit niedrig malignem Non-Hodgkin Lymphom wird ebenfalls eine Behandlung mit Fludarabin Accord bis zum Erreichen der besten Wirkung (komplette oder partielle Remission) empfohlen. Danach sollten zur Konsolidierung der

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Neurotoxizität

In Dosisfindungsstudien bei Patienten mit akuter Leukämie führte Fludarabinphosphat in hohen Dosen zu schweren neurologischen Effekten, bis hin zu Blindheit, Koma und Tod. Diese starke toxische Wirkung auf das zentrale Nervensystem trat bei 36% der Patienten auf, die mit etwa der vierfachen für die Therapie der CLL und des niedrig malignen Non-Hodgkin Lymphoms empfohlenen Dosis behandelt wurden (96 mg/m²/Tag über 5–7 Tage). Bei Patienten, die mit der für die Therapie der CLL und des niedrig malignen Non-Hodgkin Lymphoms empfohlenen Dosis behandelt wurden, kamen schwere Wirkungen auf das ZNS selten (Koma und Erregung) oder gelegentlich (Verwirrung) vor. Patienten sind sorgfältig auf Anzeichen neurologischer Nebenwirkungen zu überwachen. Es ist nicht bekannt, welche Auswirkungen eine chronische Anwendung von Fludarabinphosphat auf das zentrale Nervensystem hat. Allerdings wurde die empfohlene Dosis von den Patienten in einigen Studien mit relativ langer Behandlungsdauer (bis zu 26 Zyklen) toleriert.

Beeinträchtigter Gesundheitszustand

An Patienten mit einem beeinträchtigten Gesundheitszustand sollte Fludarabin Accord nur mit Vorsicht und nach sorgfältigem Abwägen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verabreicht werden. Dies gilt besonders für Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion (Thrombozytopenie, Anämie und/oder Granulozytopenie), mit einem geschwächten Immunsystem oder mit vorausgegangenen opportunistischen Infektionen. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen ist eine vorbeugende Behandlung in Betracht zu ziehen.

Knochenmarksuppression

Schwere Knochenmarksuppression, insbesondere Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie, wurde bei mit Fludarabinphosphat behandelten Patienten berichtet (Nadir der Granulozyten nach durchschnittlich 13 Tagen, Streubreite: 3–25 Tage, Nadir der Thrombozyten nach durchschnittlich 16 Tagen, Streubreite: 2–32 Tage). Es wurden mehrere schwere Fälle von Panzytopenie mit einer Dauer von 2 Monaten bis zu einem Jahr, mit zum Teil letalem Ausgang, beobachtet. Es ist sorgfältig auf Anzeichen hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizität zu achten. Es wird deshalb empfohlen regelmässige Kontrollen des peripheren Blutbildes durchzuführen. Es wurde in mehreren Fällen über Anämie, Leukopenie,

Erkrankung oder einen positiven Coombs-Test berichtet. Die meisten der behandelten Patienten, die bereits früher eine hämolytische Anämie entwickelt hatten, reagierten nach wiederholter Verabreichung von Fludarabinphosphat erneut mit einer Hämolyse.

Während der Therapie mit Fludarabinphosphat sollten daher engmaschige Kontrollen auf Zeichen einer autoimmunhämolytischen Anämie (Abfall des Hämoglobins in Verbindung mit einer Hämolyse und einem positiven Coombs-Test) erfolgen. Es wird empfohlen, bei Auftreten einer Hämolyse die Therapie mit Fludarabinphosphat zu unterbrechen. Bluttransfusionen (bestrahlte, siehe oben) und die Behandlung mit Kortikosteroiden sind die häufigsten Therapiemassnahmen bei autoimmunhämolytischer Anämie.

Implantation

Aufgrund der immunsuppressiven Eigenschaften von Fludarabinphosphat ist der Impferfolg beeinträchtigt und die Aussagekraft von Kutanaltests reduziert. Wegen der Gefahr einer Infektion soll während und nach der Behandlung mit Fludarabinphosphat keine Impfung mit Lebendvakzinen durchgeführt werden.

Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter oder zeugungsfähige Männer müssen während und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Therapie kontraceptive Massnahmen anwenden.

Interaktionen

Bei einer klinischen Untersuchung, in der Fludarabinphosphat in Kombination mit Pentostatin (Deoxycoformycin) zur Behandlung therapieresistenter CLL angewendet wurde, kam es zu einer nicht akzeptablen Häufung toxischer Wirkungen auf die Lunge mit letalem Ausgang. Die Anwendung von Fludarabinphosphat in Kombination mit Pentostatin ist daher nicht zu empfehlen. Die therapeutische Wirkung von Fludarabinphosphat kann durch Dipyridamol und andere Inhibitoren der Adenosinaufnahme reduziert werden.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Fludarabin Accord ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Fludarabinphosphat hat das Potenzial den Fötus zu schädigen. Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Daten haben Reproduktionstoxizität gezeigt.

Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter oder zeugungsfähige Männer müssen während und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Therapie kontraceptive Massnahmen anwenden.

Stillzeit

Präklinische Daten deuten darauf hin, dass Fludarabinphosphat bzw. dessen Metaboliten in die Muttermilch übertritten können. Aufgrund der Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen von Fludarabinphosphat bei gestillten Säuglingen, ist Fludarabin Accord während der Stillzeit kontraindiziert.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Die Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen wurde nicht untersucht. Aufgrund der möglichen unerwünschten Wirkungen von Fludarabinphosphat ist jedoch Vorsicht geboten.

Unerwünschte Wirkungen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Myelosuppression (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie), Infektionen (einschliesslich Pneumonie), Husten, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Müdigkeit und Schwächegefühl. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Stomatitis, Unwohlsein, Ödeme, Schüttelfrost, periphere Neuropathie, Sehstörungen, Anorexie, Mukositis und Hautausschlag. Schwere opportunistische Infektionen traten während der Therapie mit Fludarabinphosphat auf. Es wurde über Todesfälle als Folge schwerer Nebenwirkungen berichtet. Die nachfolgende tabellarische Darstellung nach MedDRA ordnet unerwünschte Wirkungen von Fludarabinphosphat nach Häufigkeiten. Diese Angaben basieren auf Daten aus klinischen Studien unabhängig

eines Kaliumzusatzinhalts. Fludarabinphosphat. Die seltenen unerwünschten Wirkungen stammten hauptsächlich aus Post-Marketing-Erfahrung.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Pneumonien (bis zu 22%), opportunistische Infektionen (20.1%) inkl. Reaktivierung latenter viraler Infektionen, z.B. Herpes zoster, Epstein-Barr-Virus-Infektionen und progressive multifokale Leukoencephalopathie.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschliesslich Zysten und Polypen)

Selten: Hautkrebs, Lymphoproliferative Erkrankung (EBV-assoziiert), myelodysplastisches Syndrom (im Zusammenhang mit vorausgehender, begleitender oder nachfolgender Therapie mit Alkylanzien oder Bestrahlung).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr häufig: Neutropenie (52.6%) Thrombozytopenie (56.4%) und Anämie (bis zu 60%). Die Myelosuppression kann schwerwiegend und kumulativ sein.

Erkrankungen des Immunsystems
Gelegentlich: Autoimmunhämolytische Anämie, Evans-Syndrom, erworbene Hämophilie, Immunthrombozytopenie.

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen
Häufig: Anorexie.

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Verwirrung.
Selten: Erregung.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Periphere Neuropathie.
Selten: Krampfanfälle, Koma.

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen.
Selten: Optikusneuritis, Optikusneuropathie, Blindheit.

Herzerkrankungen

Selten: Herzversagen, Arrhythmien.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Husten (20%).
Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen der Lunge (Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Lungenfibrose) begleitet von Dyspnoe und Husten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Übelkeit und Erbrechen (23.4%), Diarrhoe (14.1%).
Häufig: Stomatitis.

Gelegentlich: Veränderungen der Pankreasenzymwerte, gastrointestinale Blutungen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Veränderungen der Leberenzymwerte.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschläge.
Selten: toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom, Pemphigus.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: hämorrhagische Zystitis, akute Harnsäurenephropathie mit akutem Nierenversagen (siehe Tumor-Lyse-Syndrom).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber, Müdigkeit, Schwächegefühl.
Häufig: Schüttelfrost, Unwohlsein, Ödeme.
Gelegentlich: Tumor-Zerfall-Syndrom (einschliesslich Nierenversagen, Hyperkalämie, metabolische Azidose, Hämaturie, Ausscheiden von Harnsäurekristallen, Hyperurikämie, Hyperphosphatämie und Hypokalzämie).

Überdosierung

Hohen Dosen von Fludarabinphosphat wird eine irreversible toxische Wirkung auf das ZNS zugeschrieben, die sich in verzögert auftretender Blindheit, Koma und Tod äussern kann. Hohe Dosen können auch zu Thrombozytopenie und Neutropenie, bedingt durch Myelosuppression, führen.

Wirkung zweier Behandlungszyklen in Betracht gezogen werden. In klinischen Studien wurde die Mehrheit der Patienten mit niedrig malignem Non-Hodgkin Lymphom nicht länger als über 8 Zyklen behandelt.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Bei Patienten über 65 Jahren sollte besonders vorsichtig dosiert werden (s. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen). Über Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 70 ml/min) sind begrenzte Daten verfügbar. Deshalb muss bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eingeschränkte Nierenfunktion und bei Patienten über 65 Jahren die Kreatinin-Clearance bestimmt werden. Bei einem Wert zwischen 30 und 70 ml/min muss die Dosis um bis zu 50% reduziert werden und eine strenge hämatologische Überwachung erfolgen, um die Toxizität der Therapie zu beurteilen. Fludarabin Accord ist kontraindiziert, wenn die Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min liegt. Über die Verwendung von Fludarabin Accord bei Patienten mit einer beeinträchtigten Leberfunktion liegen keine Daten vor. Bei diesen Patienten sollte Fludarabin Accord mit Vorsicht und nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt. Klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht durchgeführt.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Präparates;
Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min;
Deкомпensierte hämolytische Anämie;
Schwangerschaft, Stillzeit.

Thrombozytopenie oder Panzytopenie (teilweise mit tödlichem Verlauf) berichtet. Diese Episoden traten sowohl bei vorbehandelten als auch bei nicht vorbehandelten Patienten auf.

Transfusion von Blutprodukten

Eine durch Transfusion von nicht-bestrahltem Blut ausgelöste Graft versus host Reaktion (Reaktion der transfundierten (immunkompetenten) Lymphozyten gegen den Empfängerorganismus) wurde bei mit Fludarabinphosphat behandelten Patienten beobachtet. Sehr häufig wurde über einen tödlichen Ausgang als Folge dieser Krankheit berichtet. Deshalb sollten Patienten, die während oder nach einer Behandlung mit Fludarabinphosphat Bluttransfusionen benötigen, nur bestrahltes Blut erhalten.

Hautkrebs

Während und nach einer Therapie mit Fludarabinphosphat wurde bei manchen Patienten über ein Neuaufreten, eine Verschlimmerung oder ein Rezidiv einer Hautkreberkrankung berichtet.

Tumor-Zerfall-Syndrom

Bei CLL-Patienten mit grossen Tumormassnahmen wurde unter Fludarabinphosphat ein Tumor-Zerfall-Syndrom beobachtet. Bei Patienten, bei denen das Risiko einer solchen Komplikation besteht, sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Autoimmune Phänomene

Es wurde über lebensbedrohliche und manchmal tödliche autoimmune Ereignisse berichtet (z.B. autoimmunhämolytische Anämie, Immunthrombozytopenie, Pemphigus, Evans-Syndrom), die während und nach der Behandlung mit Fludarabinphosphat auftraten, unabhängig davon, ob der Patient in der Vorgeschichte eine autoimmune

КОПІЯ ВІРНА

accord

Fludarabin-Accord®

Composition

Principe actif: Fludarabine phosphates.

Excipients: Mannitolum, Dinatrii phosphas dihydricus, Aqua ad injectabilia.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité
Flacons de concentré pour solution injectable ou perfusion, 50 mg/2 ml.

Indications/Possibilités d'emploi

Traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B. Le traitement en première ligne par Fludarabin Accord ne doit être entrepris que chez les patients dont la maladie est évoluée, c'est-à-dire au stade B ou C de Binet, et s'accompagne de symptômes ou de signes de progression de la maladie. Traitement du lymphome non-hodgkinien de faible degré de malignité au stade 3 à 4 chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement standard comportant ou moins un agent alcoyolant ou chez lesquels la maladie a progressé pendant ou après le traitement standard.

Posologie/Mode d'emploi

Fludarabin Accord ne doit être utilisé que sous la surveillance d'un médecin expérimenté en oncologie. Fludarabin Accord est administrée en injection en bolus intraveineux ou en perfusion intraveineuse de 30 minutes. Préparation des solutions: voir «Remarques particulières/instructions pour la manipulation».

Posologie usuelle

recommandée est de 25 mg de phosphate de sodium de surface corporelle. Elle est administrée pendant 5 jours consécutifs, à des intervalles de 28 jours. La durée du traitement dépend de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance du médicament. En cas de LLC, une fois que l'effet optimal a été atteint (rémission complète ou partielle, généralement au bout de 6 cycles de traitement), il faut effectuer trois cycles supplémentaires de Fludarabin Accord et ensuite arrêter le traitement.

Pour le lymphome non-hodgkinien de faible degré de malignité, un traitement par Fludarabin Accord est également recommandé jusqu'à l'obtention de l'effet optimal (rémission complète ou partielle). Ensuite, il faut envisager deux cycles supplémentaires, en vue de la consolidation. Dans les études cliniques, la plupart des patients souffrant de lymphome non-hodgkinien de faible degré malignité n'ont pas été traités pendant plus de 8 cycles.

Posologies particulières

Il faut être particulièrement prudent chez les patients de plus de 65 ans (voir Mises en garde et précautions). Les données concernant les patients dont la fonction rénale est perturbée (clairance de la créatinine inférieure à 70 ml/min) sont limitées. C'est pourquoi, en cas de suspicion clinique de perturbation de la fonction rénale et chez les patients de plus de 65 ans, il faut déterminer la clairance de la créatinine. Si celle-ci est comprise entre 30 et 70 ml/min, il faut réduire la dose de 50% et assurer une surveillance hématologique stricte, afin d'évaluer la toxicité du traitement. L'usage de Fludarabin Accord est contre-indiqué quand la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Il n'existe pas d'informations concernant l'emploi de Fludarabin Accord en cas de perturbation de la fonction hépatique. Chez ces patients, il faut utiliser Fludarabin Accord avec prudence et seulement si le bénéfice escompté l'emporte sur le risque potentiel. Il n'existe pas d'études cliniques de l'efficacité et de la sécurité d'emploi chez l'enfant et l'adolescent.

Contre-indications

- » Hypersensibilité à l'un des composants du produit;
- » Insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min;
- » Anémie hémolytique décompensée;
- » Grossesse, allaitement.

Mises en garde et précautions

Neurotoxicité

Dans des études d'ajustement posologique menées chez des patients souffrant de leucémie aiguë, des doses fortes de phosphate de fludarabine ont induit de graves effets neurologiques, pouvant aller jusqu'à la cécité, au coma et au décès. Ce grave effet toxique sur le système nerveux central est survenu chez 36% des patients qui avaient reçu une dose représentant environ 4 fois la dose recommandée pour le traitement de la LLC et du lymphome non-hodgkinien de faible degré de malignité (96 mg/m²/jour pendant 5-7 jours). Chez les patients traités par la dose recommandée pour la LLC et le lymphome non-hodgkinien de faible degré de malignité, les effets graves sur le SNC ont été rares (coma et excitation) ou occasionnels (confusion). Il faut soigneusement surveiller les patients, à la recherche d'effets indésirables neurologiques. On ignore les effets d'une utilisation chronique de phosphate de fludarabine sur le système nerveux central. Cependant, dans quelques études, les patients ont toléré la dose recommandée pendant une durée de traitement relativement longue (jusqu'à 26 cycles).

Altération de l'état général

En cas d'altération de l'état général, il faut utiliser Fludarabin Accord avec prudence et après avoir soigneusement pesé le rapport bénéfice/risque. Cela vaut en particulier en cas de perturbation grave de la fonction médullaire (thrombopénie, anémie et/ou granulopénie), d'affaiblissement du système immunitaire ou d'antécédents d'infections opportunistes. Chez les patients encourant un risque élevé d'infections opportunistes, il faut envisager un traitement préventif.

Dépression médullaire

Une dépression médullaire grave, se traduisant en particulier par une anémie, une thrombopénie et une neutropénie, a été signalée chez des patients traités par le phosphate de fludarabine (le taux minimum de granulocytes est atteint en moyenne au bout de 13 jours, fourchette: 3-25 jours, et celui de plaquettes en moyenne au bout de 16 jours, fourchette: 2-32 jours). On a observé plusieurs cas graves de pancytopenie persistant pendant deux mois à un an, avec parfois une issue mortelle. Les signes de toxicité hématologique et non hématologique doivent être étroitement surveillés. Aussi, il est recommandé de contrôler régulièrement l'hémogramme.

Plusieurs cas d'anémie, de leucopénie, de thrombopénie ou de pancytopenie (ayant parfois entraîné le décès) ont été rapportés. Ces épisodes ont été observés à la fois chez les patients ayant bénéficié d'un traitement antérieur et chez les sujets non traités.

Transfusion de produits sanguins

Chez des patients traités par le phosphate de fludarabine, on a observé une réaction du greffon contre l'hôte (réaction des lymphocytes transfusés - immunocompétents - contre l'organisme receveur),

déclenchée par une transfusion de sang non irradié. Cette maladie a très souvent été mortelle. C'est pourquoi les patients qui ont besoin de transfusions sanguines pendant ou après un traitement par le phosphate de fludarabine ne doivent recevoir que du sang irradié.

Cancer de la peau

Pendant et après un traitement par le phosphate de fludarabine, on a signalé l'apparition, une aggravation ou une récurrence d'un cancer cutané chez plusieurs patients.

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale a été observé sous traitement par le phosphate de fludarabine chez des patients atteints de LLC présentant de volumineuses masses tumorales. Aussi, des précautions devront être prises chez les patients ayant un risque de développer cette complication.

Phénomènes auto-immuns

On a signalé des événements auto-immuns engageant le pronostic vital et parfois mortels (par exemple anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie auto-immune, pemphigus, syndrome d'Evans), survenus pendant et après le traitement par le phosphate de fludarabine, et ce indépendamment de la présence ou non d'antécédents de maladie auto-immune ou de test de Coombs positif. La plupart des patients traités qui

avaient déjà développé précédemment une anémie hémolytique, ont à nouveau présenté une hémolyse lors de la ré-administration de phosphate de fludarabine.

C'est pourquoi, pendant le traitement par le phosphate de fludarabine il faut assurer une surveillance étroite, à la recherche d'une anémie hémolytique auto-immune (diminution de l'hémoglobine par suite d'une hémolyse et test de Coombs positif). S'il apparaît une hémolyse, il est recommandé d'arrêter le traitement par le phosphate de fludarabine. L'anémie hémolytique auto-immune est généralement traitée par des transfusions sanguines (sang irradié, voir plus haut) et des corticoïdes.

Vaccinations

Compte tenu des propriétés immunosuppressives du phosphate de fludarabine, l'efficacité de la vaccination est compromise et la valeur significative des tests cutanés est réduite. Etant donné le risque d'infection, il ne faut pas administrer de vaccin vivant pendant et après le traitement par le phosphate de fludarabine.

Contraception

Les femmes ou les hommes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives durant le traitement et jusqu'à 6 mois au moins après l'arrêt du traitement.

Interactions

Dans une étude clinique dans laquelle du phosphate de fludarabine a été associé à de la pentostatine (désoxycytosine) pour le traitement de la LLC réfractaire, la fréquence des effets toxiques pulmonaires d'évolution mortelle a été inacceptable. L'utilisation du phosphate de fludarabine en association avec la pentostatine est donc déconseillée. L'effet thérapeutique du phosphate de fludarabine peut être atténué par le dipyridamole et d'autres inhibiteurs du captage de l'adénosine.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Fludarabin Accord est contre-indiqué durant la grossesse. Le phosphate de fludarabine peut avoir un effet délétère sur le fœtus.

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation chez la femme enceinte. Les expérimentations animales ont révélé une toxicité sur la reproduction.

Contraception

Les femmes ou les hommes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives durant le traitement et jusqu'à 6 mois au moins après l'arrêt du traitement.

Allaitement

Les études précliniques indiquent que le phosphate de fludarabine et ses métabolites passent dans le lait maternel.

En raison des possibles effets indésirables graves du phosphate de fludarabine chez l'enfant allaité, Fludarabin Accord est contre-indiqué pendant la période d'allaitement.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

L'effet sur l'aptitude à la conduite ou à l'utilisation de machines n'a pas été étudié. Toutefois, il faut être prudent en raison du risque d'effets indésirables du phosphate de fludarabine.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants: dépression médullaire (neutropénie, thrombopénie et anémie), infections (notamment pneumonie), toux, fièvre, nausées, vomissements, diarrhée, fatigue et sensation de faiblesse. Les autres effets indésirables fréquents sont les suivants: stomatite, malaise, oedèmes, frissons, neuropathie périphérique, troubles visuels, anorexie, mucoïte et rougeurs cutanées. Des infections opportunistes graves sont survenues pendant le traitement par le phosphate de fludarabine. On a signalé des décès consécutifs à des effets indésirables graves. Les effets indésirables du phosphate de fludarabine sont classés ci-dessous selon le système MedDRA et par ordre de fréquence. Ces données sont fondées sur les résultats des études cliniques, indépendamment du lien de causalité avec le phosphate de fludarabine.

Ces informations concernant les effets indésirables rares émanent essentiellement de l'expérience acquise depuis la commercialisation.

Infections et infestations

Très fréquent: Pneumonies (jusqu'à 22%), infections opportunistes (20,1%) y compris réactivation d'infections virales latentes telles que par exemple zona, infections à virus d'Epstein-Barr et leuco-encéphalopathie multifocale progressive.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées

(incl. kystes et polypes)
Rare: cancer de la peau, maladie lymphoproliférative (associée au virus d'Epstein-Barr), syndrome de dysplasie médullaire (en relation avec un traitement antérieur, concomitant ou ultérieur par des agents alcoyolants ou une radiothérapie).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent: Neutropénie (62,6%), thrombopénie (56,4%) et anémie (jusqu'à 60%). La myélosuppression peut être grave et cumulative.

Affections du système immunitaire

Occasionnel: Anémie hémolytique auto-immune, syndrome d'Evans, hémophilie acquise, thrombopénie auto-immune.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: Anorexie.

Affections psychiatriques

Occasionnel: Confusion.

Rare: Excitation.

Affections du système nerveux

Fréquent: Neuropathie périphérique.

Rare: Crises convulsives, coma.

Affections oculaires

Fréquent: Troubles visuels.

Rare: Névrite optique, neuropathie optique, cécité.

Affections cardiaques

Rare: Insuffisance cardiaque, arythmies.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très fréquent: Toux (20%).

Occasionnel: Réactions d'hypersensibilité pulmonaire (infiltrats pulmonaires, pneumopathie et fibrose pulmonaire) s'accompagnant d'une dyspnée et d'une toux.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: Nausées et vomissements (23,4%).

diarrhée (14,1%).

Fréquent: Stomatite.

Occasionnel: Modifications du taux des enzymes pancréatiques, hémorragies gastro-intestinales.

Affections hépatobiliaires

Occasionnel: Modifications du taux des enzymes hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: Eruptions cutanées.

Rare: Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), syndrome de Stevens-Johnson, pemphigus.

Affections du rein et des voies urinaires

Rare: Cystite hémorragique, néphropathie aiguë due à l'acide urique avec insuffisance rénale aiguë (voir syndrome de lyse tumorale).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent: Fièvre, fatigue sensation de faiblesse.

Fréquent: Frissons, malaise, oedèmes.

Occasionnel: Syndrome de lyse tumorale (comprendant insuffisance rénale, hyperkaliémie, acide métabolique, hématurie, excrétion de cristaux d'acide urique, hyperuricémie, hyperphosphatémie et hypocalcémie).

Surdosage

Les doses fortes de phosphate de fludarabine sont tenues pour responsables d'une toxicité irréversible sur le SNC, ce qui peut se manifester par une cécité de survenue retardée, un coma et le décès. Les doses fortes peuvent aussi conduire à une thrombopénie et une neutropénie, du fait de la myélosuppression. On ne connaît pas d'antidote spécifique utilisable en cas de surdosage en phosphate de fludarabine.

ВІРНА

[Signature]

UA/18605/02/02
big 26.03.2021

Переклад

Інструкція про застосування лікарського засобу

Флударабін Аккорд® (Fludarabin Accord®)

Склад

Діюча речовина: флударабіну фосфат.

Допоміжні речовини: маніт, динатрію фосфат дигідрат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма і кількість діючої речовини на одиницю

Флакони з концентратом для приготування розчину для ін'єкцій або інфузій 50 мг/2 мл.

Показання/застосування

Лікування хронічного В-клітинного лімфолейкозу (ХЛЛ). Терапію першої лінії із застосуванням препарату Флударабін Аккорд слід здійснювати тільки у пацієнтів із прогресуючим захворюванням, тобто за умови стадії В або С за Біне, при яких пацієнт має супутні симптоми, пов'язані з захворюванням, або ознаки прогресуючого захворювання.

Лікування неходжкінської лімфоми низького ступеня злоякісності III-IV стадії у пацієнтів у випадку відсутності відповіді на стандартну терапію зі щонайменше одним алкілюючим агентом, або у яких спостерігається прогресування під час або після стандартної терапії.

Дозування/спосіб застосування

Флударабін Аккорд слід застосовувати тільки під наглядом лікаря, який має досвід проведення протипухлинної терапії. Флударабін Аккорд вводиться у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції або внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин. Приготування розчинів: див. «Інші інструкції/Інструкції щодо застосування».

Стандартне дозування

Рекомендована доза становить 25 мг флударабіну фосфату на 1 м² площі поверхні тіла. Його приймають щодня протягом 5 днів. Курси повторювати з інтервалами 28 діб. Тривалість лікування залежить від успіху лікування і переносимості препарату.

У пацієнтів з ХЛЛ після досягнення максимального ефекту (повна або часткова ремісія, зазвичай після 6 курсів лікування) необхідно провести ще 3 курси лікування препаратом Флударабін Аккорд. Після цього прийом слід припинити.

Лікування препаратом Флударабін Аккорд також рекомендується пацієнтам з неходжкінської лімфою низького ступеня злоякісності до досягнення найкращого ефекту (повна або часткова ремісія). Після цього слід розглянути можливість проведення 2 курсів лікування для забезпечення ефекту. У клінічних дослідженнях більшість пацієнтів із неходжкінської лімфою низького ступеня злоякісності отримували не більше, ніж 8 курсів лікування.

Особливі інструкції з дозування

У пацієнтів віком від 65 років слід дотримуватися особливої обережності при підборі дози (див. Попередження і запобіжні заходи).

Є обмежені дані про пацієнтів з порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 70 мл/хв). Тому у пацієнтів з клінічною підозрою на порушення функції нирок і у пацієнтів віком від 65 років необхідно визначати кліренс креатиніну. Якщо значення знаходиться в діапазоні від 30 до 70 мл/хв, дозу препарату необхідно знизити на 50 % і ретельно контролювати гематологічні показники, щоб оцінити токсичність терапії. Прийом препарату Флударабін Аккорд протипоказаний, якщо кліренс креатиніну менше 30 мл/хв.

Дані про застосування препарату Флударабін Аккорд у пацієнтів з порушеннями функції печінки відсутні. Цим пацієнтам слід застосовувати препарат Флударабін Аккорд з

(6006412) Дата: 18/01/2021, 22/01/2021

обережністю і тільки в тому випадку, коли очікувана користь від лікування переважає потенційний ризик.

Клінічних досліджень ефективності і безпеки у дітей та підлітків не проводили.

Протипоказання

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату.
- Ниркова недостатність з кліренсом креатиніну нижче 30 мл/хв.
- Декомпенсована гемолітична анемія.
- Період вагітності або годування груддю.

Попередження і запобіжні заходи

Нейротоксичність

У дослідженнях з підбору дози у пацієнтів з гострим лейкозом застосування високих доз флударабіну фосфату викликало тяжкі неврологічні ефекти, включаючи сліпоту, коматозний стан та летальний наслідок. Подібна сильна токсична дія на центральну нервову систему (ЦНС) спостерігалась у 36 % пацієнтів, які отримували дози, що приблизно у чотири рази перевищували дозу, рекомендовану для лікування ХЛЛ і неходжкінської лімфоми низького ступеня (96 мг/м² поверхні тіла на добу протягом 5-7 днів).

У пацієнтів, які отримували дозу, рекомендовану для лікування ХЛЛ і неходжкінської лімфоми низького ступеня злоякісності, тяжкі неврологічні ефекти відзначалися у деяких випадках (коматозний стан і ажитация) або епізодично (сплутаність свідомості). Пацієнти повинні перебувати під пильним медичним наглядом для виявлення ознак неврологічних побічних ефектів. Невідомо, як впливає на ЦНС флударабіну фосфат при тривалому застосуванні. Однак у деяких випадках пацієнти добре переносили терапію у рекомендованій дозі протягом відносно тривалих періодів лікування (до 26 курсів лікування).

Ослаблений стан здоров'я

Пацієнтам з ослабленим станом здоров'я необхідно призначати флударабін з обережністю та після ретельного аналізу співвідношення користь/ризик. Особливо це стосується пацієнтів із серйозними порушеннями функції кісткового мозку (тромбоцитопенія, анемія та/або гранулоцитопенія), з ослабленою імунною системою або з опортуністичними інфекціями в анамнезі. Необхідно враховувати можливість профілактичного лікування пацієнтів із підвищеним ризиком опортуністичних інфекцій.

Супресія кісткового мозку

Повідомляли про супресію кісткового мозку тяжкого ступеня, переважно анемію, тромбоцитопенію та нейтропенію, у пацієнтів, які отримували флударабіну фосфат (мінімальний рівень (надир) гранулоцитів в середньому через 13 днів, діапазон: від 3 до 25 днів, надир тромбоцитів в середньому через 16 днів, діапазон: від 2 до 32 днів). Спостерігалось кілька тяжких випадків панцитопенії тривалістю від 2 місяців до року, деякі з летальними наслідками. Слід уважно контролювати ознаки гематологічної і негематологічної токсичності. Тому рекомендується проводити регулярні перевірки аналізу периферичної крові. У кількох випадках повідомляли про анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію або панцитопенію (в деяких випадках з летальними наслідками). Ці епізоди спостерігалися як у пацієнтів, які попередньо отримували лікування, так і в тих, хто раніше не отримував лікування.

Переливання крові

Реакція «трансплантат проти хазяїна» (спричинена імунокомпетентними донорськими лімфоцитами), викликана переливанням неопроміненої крові, спостерігалась у пацієнтів, які отримували флударабіну фосфат. Дуже часто повідомляли про летальні випадки в результаті цієї реакції. Таким чином, пацієнти, яким під час або після лікування

(6006412) Дата: 18/01/2021, 22/01/2021



флударабіну фосфатом потрібне переливання крові, повинні отримувати тільки опромінену кров.

Рак шкіри

Під час і після лікування флударабіну фосфатом у деяких пацієнтів були зареєстровані випадки виникнення, загострення або рецидиву раку шкіри.

Синдром лізису пухлини

У пацієнтів з ХЛЛ з великими пухлинними масами при застосуванні флударабіну фосфату спостерігався синдром лізису пухлини. Тому необхідно вживати відповідних заходів для запобігання розвитку цього ускладнення у пацієнтів групи ризику.

Аутоімунні явища

Повідомляли про загрозові для життя і іноді летальні випадки аутоімунних явищ (наприклад, аутоімунна гемолітична анемія, аутоімунна тромбоцитопенія, пемфігус, синдром Еванса) під час або після лікування флударабіну фосфатом, незалежно від наявності або відсутності в анамнезі аутоімунних процесів або результатів проби Кумбса. У більшості пацієнтів, які застосовували флударабіну фосфат та у яких раніше розвивалася гемолітична анемія, після повторного введення флударабіну фосфату знову розвивався гемолітичний процес. Тому під час терапії флударабіну фосфатом слід проводити ретельний моніторинг для виявлення ознак аутоімунної гемолітичної анемії (зниження гемоглобіну у зв'язку з гемолізом і позитивним результатом проби Кумбса). При виникненні гемолізу рекомендується припинити терапію флударабіну фосфатом. Найпоширенішими лікувальними заходами при аутоімунній гемолітичній анемії є переливання крові (опроміненої, див. вище) і лікування кортикостероїдами.

Вакцинація

Імуносупресивні властивості флударабіну фосфату знижують ефективність вакцинації і інформативність шкірних тестів. Під час або після лікування флударабіну фосфатом не слід проводити вакцинацію живими вакцинами через ризик інфікування.

Контрацепція

Жінки або чоловіки репродуктивного віку повинні використовувати надійні методи контрацепції під час і протягом 6 місяців після закінчення терапії флударабіну фосфатом.

Взаємодії

У клінічному дослідженні, в якому флударабіну фосфат застосовувався в комбінації з пентостатином (дезоксикоформіцином) для лікування рефрактерного ХЛЛ, спостерігалася неприпустиме посилення токсичного впливу на легені із летальним наслідком. Тому застосування флударабіну фосфату у комбінації із пентостатином не рекомендується.

Дипіридабол та інші інгібітори захоплення аденозину можуть знижувати терапевтичну ефективність флударабіну фосфату.

Вагітність/період годування груддю

Вагітність

Флударабін Аккорд протипоказаний під час вагітності. Флударабіну фосфат може мати негативний вплив на плід. Даних щодо застосування препарату вагітним недостатньо. Дослідження впливу препарату на репродуктивну функцію у тварин показали репродуктивну токсичність.

Контрацепція

Жінки та чоловіки репродуктивного віку повинні використовувати надійні методи контрацепції під час і протягом 6 місяців після закінчення терапії флударабіну фосфатом.

Період годування груддю

Доклінічні дані показують, що флударабіну фосфат або його метаболіти можуть виділятися з грудним молоком.



У зв'язку з можливим виникненням серйозних побічних ефектів флударабіну фосфату у дітей, яких годують груддю, Флударабін Аккорд протипоказаний жінкам, які годують груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції під час керування автотранспортом або іншими механізмами

Вплив флударабіну фосфату на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами не вивчався. З огляду на можливі побічні ефекти флударабіну фосфату слід проявляти обережність.

Побічні ефекти

Найчастіші побічні ефекти включають мієлосупресію (нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія), інфекції (включаючи пневмонію), кашель, гарячку, нудоту, блювання, діарею, втомлюваність і слабкість. Інші побічні ефекти, про які часто повідомляється, включають стоматит, нездужання, набряки, озноб, периферичну нейропатію, порушення зору, втрату апетиту, мукозит і висипання. Під час терапії флударабіном фосфатом повідомляли про серйозні опортуністичні інфекції. Повідомляли про летальні наслідки, які були результатом розвитку тяжких побічних ефектів.

У вказаній нижче таблиці згідно MedDRA представлені побічні ефекти флударабіну фосфату залежно від частоти. Ця інформація заснована на даних клінічних досліджень, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку з флударабіном фосфатом. Відомості про рідкісні небажані ефекти отримані в основному із після реєстраційного досвіду.

Інфекції та інвазії

Дуже часто: пневмонія (до 22 %); опортуністичні інфекції (20,1 %), включаючи реактивацію латентних вірусних інфекцій, спричинених вірусами *Herpes zoster* і Епштейна-Барр (ВЕБ), або прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію.

Доброякісні неоплазми, злоякісні та невизначені новоутворення (включаючи кістки та поліпи)

Рідко: рак шкіри, лімфопроліферативні захворювання (асоційовані з вірусом Епштейна-Барра), мієлодиспластичний синдром (у зв'язку з попередньою, супутньою або подальшою терапією алкілюючими агентами або променевою терапією).

Захворювання крові і лімфатичної системи

Дуже часто: нейтропенія (62,6 %), тромбоцитопенія (56,4 %) і анемія (до 60 %).

Мієлосупресія може бути тяжкою і кумулятивною.

Захворювання імунної системи

Нечасто: аутоімунна гемолітична анемія, синдром Еванса, набута гемофілія, аутоімунна тромбоцитопенія.

Порушення обміну речовин і травлення

Часто: анорексія.

Психіатричні захворювання

Нечасто: сплутаність свідомості.

Рідко: ажитація.

Захворювання нервової системи

Часто: периферична нейропатія.

Рідко: судомні напади, коматозний стан.

Захворювання органів зору

Часто: порушення зору.

Рідко: неврит зорового нерва, зорова нейропатія, сліпота.

Захворювання серцево-судинної системи

Рідко: серцева недостатність, аритмія.

Захворювання дихальної системи, органів грудної клітини і середостіння

(6006412) Дата: 18/01/2021, 22/01/2021



Дуже часто: кашель (20 %).

Нечасто: легенева токсичність (легеневі інфільтрати, пневмоніт і фіброз легенів), що супроводжується задишкою і кашлем.

Захворювання шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: нудота, блювання (23.4 %), діарея (14.1 %).

Часто: стоматит.

Нечасто: відхилення рівнів панкреатичних ферментів, шлунково-кишків кровотечі.

Захворювання печінки та жовчного міхура

Нечасто: відхилення рівнів печінкових ферментів.

Захворювання шкіри та підшкірної клітковини

Часто: висипання.

Рідко: токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, пемфігус.

Захворювання нирок і сечовивідних шляхів

Рідко: геморагічний цистит, гостра сечокисла нефропатія з гострою нирковою недостатністю (див. синдром лізису пухлини).

Ефекти загального характеру та реакції у місці введення

Дуже часто: пропасниця, втомлюваність, слабкість.

Часто: озноб, нездужання, набряк.

Нечасто: синдром лізису пухлини (включаючи ниркову недостатність, гіперкаліємію, метаболічний ацидоз, гематурію, екскрецію кристалів сечової кислоти, гіперурикемію, гіперфосфатемію і гіпокальціємію).

Передозування

Високі дози флударабіну фосфату спричиняють необоротне ураження ЦНС з такими проявами, як сліпота, коматозний стан і летальний наслідок. Передозування також може призвести до тромбоцитопенії і нейтропенії внаслідок мієлосупресії. Специфічний антидот при передозуванні флударабіну фосфатом невідомий. У випадку передозування слід припинити лікування і призначити підтримуюче лікування.

Властивості/ефекти

АТХ-код: L01BB05

Механізм дії, фармакодинаміка

Флударабін Аккорд містить флударабіну фосфат, фторований нуклеотидний аналог противірусного агента відарабіну (Ara-A, 9-(β-D-арабінофуранозіл)аденін), який є відносно стійким до дезамінування під дією аденозиндезамінази. Флударабіну фосфат (2F-Ara-AMP) швидко дефосфорилується до флударабіну (2F-Ara-A (2-фтор-арабінофуранозіл-аденін)). Він поглинається клітинами і потім внутрішньоклітинно фосфорилується дезоксицитидинкіназою до активного трифосфату 2F-Ara-ATP. Цей метаболіт перешкоджає синтезу ДНК шляхом інгібування рибонуклеотидредуктази, ДНК-полімерази α, δ і ε, а також ДНК-праймази і ДНК-лігази. Активність РНК-полімерази II також частково інгібується, що знижує синтез білка.

Хоча механізм дії 2F-Ara-ATP ще повністю не вивчений, можна припустити, що вплив на ДНК, РНК і синтез білка сприяє інгібуванню росту клітин, при цьому інгібування синтезу ДНК є домінуючим фактором. Дослідження *in vitro* також показали, що дія 2F-Ara-A на лімфоцити викликає апоптоз. В результаті руйнуються лімфатичні злоякісні новоутворення, атакож нормальні лімфоцити.

Чіткої кореляції між фармакокінетикою 2F-Ara-A і ефективністю лікування онкологічних хворих не виявлено. Проте виникнення нейтропенії та зміни гематокриту показали, що цитотоксичний вплив флударабіну фосфату призводить до дозозалежного пригнічення гемопоезу.

(6006412) Дата: 18/01/2021, 22/01/2021



Клінічна ефективність

У порівняльному багатоцентровому дослідженні з участю 938 раніше нелікованих пацієнтів з прогресуючою стадією ХЛЛ (стадія В або С за Біне) пацієнтам вводили флударабіну фосфат або САР (циклофосфамід, адріаміцин, преднізолон) або СНОР (циклофосфамід, адріаміцин, вінкрістин, преднізолон) протягом 6 місяців. Частота ремісії для флударабіну фосфату становила 71,1 %, для САР - 58,2 % і для СНОР - 71,5 %, медіана виживаності не відрізнялась через 69, 67 і 70 місяців.

Фармакокінетика

Абсорбція

Після введення 2F-Ara-AMP фармакокінетика метаболіту 2F-Ara-A є пропорційною введеній дозі. Після одноразової 30-хвилинної інфузії дози 2F-Ara-AMP, що становила 25мг/м² поверхні тіла у пацієнтів із хронічним лімфолейкозом, наприкінці інфузії середні максимальні концентрації в плазмі крові дорівнювали 3,5-3,7 мкмоль. Відповідні максимальні концентрації 2F-Ara-A в плазмі крові наприкінці останньої інфузії після п'ятиденного лікування становили 4,4-4,8 мкмоль, тобто було виявлене помірне накопичення. Протягом п'ятиденного періоду лікування мінімальний рівень 2F-Ara-A в плазмі крові збільшився приблизно в 2 рази. Кумуляція 2F-Ara-A протягом кількох курсів лікування виключається.

Розподіл

Дослідження фармакокінетики 2F-Ara-A показали, що середній об'єм розподілу (Vss) становить 83 л/м² (2,4 л/кг). Відзначається виражена індивідуальна варіабельність показників. Дослідження *in vitro* з білками плазми крові людини не виявили вираженого зв'язування 2F-Ara-A з білками.

Метаболізм

Флударабіну фосфат (2F-Ara-AMP) за дуже короткий час повністю перетворюється в організмі людини у свій основний метаболіт 2F-Ara-A. 2F-Ara-A активно поглинається лейкозними клітинами і там перетворюється в цитотоксичний метаболіт 2F-Ara-ATP. 2F-Ara-гіпоксантин, який є основним метаболітом у собак, був виявлений в сечі людини лише у незначних кількостях.

Елімінація

Рівні 2F-Ara-A в плазмі крові знижувались в три фази з періодом напіврозпаду приблизно 5 хвилин, 1-2 години, а також з кінцевим періодом напіврозпаду приблизно 20 годин. Середній загальний коефіцієнт очищення плазми крові становить 79 мл/хв/м² (2,2 мл/хв/кг). 2F-Ara-A в основному виводиться нирками. 40-60 % введеної внутрішньовенної дози виводиться із сечею. Щодо іншої частини інформація відсутня. Дослідження балансу маси лабораторних тварин з ³H-2F-Ara-AMP показали повне виведення радіоактивно мічених речовин із сечею. 2F-Ara-гіпоксантин, який є основним метаболітом у собак, був виявлений у сечі людини лише в незначній кількості.

Фармакокінетика в особливих клінічних випадках

Ниркова недостатність

Загальний кліренс основного метаболіту 2F-Ara-A в плазмі крові корелює з кліренсом креатиніну. У пацієнтів з порушеннями функції нирок спостерігалась підвищена експозиція діючої речовини 2F-Ara-A (площа під кривою «концентрація-час» – AUC) і знижений кліренс 2F-Ara-A. Тому показано зниження дози (див. «Дозування/спосіб застосування»).

Печінкова недостатність

Для пацієнтів з печінковою недостатністю фармакокінетичні дослідження відсутні.

Геріатрична популяція

Для пацієнтів літнього віку фармакокінетичні дослідження відсутні.

Педіатрична популяція

Для педіатричних пацієнтів фармакокінетичні дослідження відсутні.

Доклінічні дані

Системна токсичність

У дослідженнях гострої токсичності шляхом введення флударабіну фосфату з частою періодичністю серйозні симптоми інтоксикації або летальні наслідки спостерігались тільки в діапазоні доз, що на два порядки перевищують терапевтичну дозу. Як і слід було очікувати від цитотоксичної речовини, токсичні ефекти виявлялись передусім в кістковому мозку, лімфатичних органах, слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту, нирках і чоловічих статевих залозах. Дослідження систематичної токсичності після багаторазового введення флударабіну фосфату також показали очікувані впливи дози, що перевищує порогову дозу, на органи з високою швидкістю поділу клітин. Тяжкість морфологічних змін ставала більш вираженою зі збільшенням дози і тривалості лікування, і зміни, що спостерігались, зазвичай вважались оборотними.

Ембріотоксичність

За результатами досліджень ембріотоксичності на тваринах визначається тератогенний потенціал флударабіну фосфату, який проявляється у вигляді вад розвитку скелета, втрати ваги плода і у перериванні імплантації.

Потенціал генотоксичності, канцерогенність

Флударабін фосфат індукував хромосомні аберації в цитогенетичному тесті *in vitro*, викликав пошкодження ДНК в тесті обміну сестринськими хроматидами і збільшував частоту мікроядер в мікроядерному тесті на мишах *in vivo*, тоді як тести на генні мутації і домінуючий летальний тест на самцях мишей були негативними. Таким чином, мутагенні властивості проявлялися в соматичних клітинах, але не були виявлені в статевих клітинах. Припущення про те, що речовина має здатність індукувати пухлину, засноване на відомій активності флударабіну фосфату щодо ДНК і на результатах досліджень мутагенності. Спеціальних експериментальних досліджень канцерогенності на тваринах не проводили, оскільки наявні підозри щодо підвищеного ризику вторинного розвитку пухлин, викликаного флударабіну фосфатом, можуть бути уточнені тільки за допомогою епідеміологічних даних.

Локальна переносимість

Згідно з результатами експериментів на тваринах з внутрішньовенним введенням флударабіну фосфату, в місці ін'єкції не очікується значної місцевої подразнюючої дії. Навіть у випадку неправильної ін'єкції після паравенозного, внутрішньоартеріального і внутрішньом'язового введення водного розчину, що містить 7,5 мг/мл флударабіну фосфату, не спостерігалось значних симптомів місцевого подразнення. Подібність ушкоджень травного тракту, які спостерігались після внутрішньовенного або внутрішньошлункового введення в експериментах на тваринах, підтверджує припущення, що ентерит, викликаний флударабіну фосфатом, є системним ефектом.

Інші інструкції

Несумісність

Флударабін Аккорд можна змішувати тільки з 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози.

Термін зберігання

Лікарський засіб можна використовувати тільки до дати, зазначеної на упаковці поруч з «EXP».

Розчин, розведений у 0,9 % розчині натрію хлориду або у 5 % розчині глюкози (0,3 - 6,0 мг/мл, див. нижче «Інструкції по застосуванню»), є фізично і хімічно стабільним протягом 3 днів за умов зберігання при 25 °C або при 2-8 °C. Розчин не містить консервантів, тому з мікробіологічної точки зору його слід використовувати відразу після приготування; при необхідності його можна зберігати в холодильнику (2-8 °C) не більше 24 годин.



Особливі інструкції зі зберігання

Зберігати в холодильнику (2-8 °C), не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

*Інструкції по застосуванню**Приготування розчину і введення*

Флударабін Аккорд вводиться у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції або у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин.

Для болюсної ін'єкції необхідну кількість концентрату розводять у 10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду.

Для інфузії необхідну кількість концентрату розводять у 100 або 125 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або у 5 % розчині глюкози.

Флударабін Аккорд слід вводити тільки внутрішньовенно. До цього часу не повідомляли про серйозні місцеві побічні ефекти після паравенозного введення (паравенозного витоку) флударабіну фосфату. Однак слід уникати випадкового паравенозного введення препарату Флударабін Аккорд.

Вказівка щодо цитостатиків

При використанні препарату Флударабін Аккорд, приготуванні розчинів і утилізації необхідно дотримуватися правил щодо роботи із цитотоксичними препаратами.

Номер реєстраційного посвідчення

66750 (Swissmedic).

Упаковка

Флакони по 50 мг/2 мл: 1 [A]

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа АГ (Accord Healthcare AG)

4103 Ботмінген

Дата останнього перегляду

Травень 2013 р.

(6006412) Дата: 18/01/2021, 22.01.2021

На макет також нанесені технічні позначки та вказівки виробника, що стосуються логотипу, штрих-коду

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною



(6006412) Дата: 18/01/2021, 22/01/2021