

FLUDALYM

5 x lọ 50mg

Bột đông khô để pha dịch truyền tĩnh mạch

- ☐ Each vial contains 50mg fludarabine phosphate.
- ☐ Indication, Dosage, contra-indication, side effect and others: See the leaflet enclosed
- ☐ Each 1ml reconstitution contains 25mg Fludarabine phosphate
- ☐ For single use only. Use immediately after reconstitution.
- ☐ In house specifications
- ☐ Do not store above 30°C
- ☐ Read the package leaflet carefully before use.
- ☐ Keep out of reach of children.
- ☐ Discard any unused content according to standard practice for cytotoxic agents.

Đăng ký bởi:
ACTAVIS INTERNATIONAL LTD. (Malta)

- ☐ Mỗi lọ chứa 50mg fludarabine phosphate.
- ☐ Chỉ định, liều dùng, cách dùng, chống chỉ định, tác dụng phụ & thông tin khác: Xem tờ hướng dẫn đính kèm bên trong hộp.
- ☐ Mỗi 1ml dung dịch hoàn nguyên chứa 25mg Fludarabine Phosphate.
- ☐ Chỉ dùng 1 lần. Sử dụng ngay sau khi hoàn nguyên.
- ☐ Tiêu chuẩn: NSX
- ☐ Không bảo quản ở nhiệt độ quá 30°C
- ☐ ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
- ☐ ĐỂ THUỐC XA TẦM TAY TRẺ EM.
- ☐ Loại bỏ bất kỳ vật chứa đựng thuốc không sử dụng theo tiêu chuẩn thực hành đối với tác nhân gây độc hại cho tế bào.
- ☐ Xem Số lô SX (Lot), NSX (MFD), HD (EXP) in trên bao bì DNNK:

Sản xuất tại Rumani bởi: S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L.
11th Ion Mihalache blvd., Sector 1, Zip code 011171, Bucharest, Romania.

actavis

Số lô SX (LOT):
NSX (MFD):
HD (EXP):

Thuốc gây độc tế bào

Cytotoxic

Thuốc gây độc tế bào

Cytotoxic

Prescription Medicine

FLUDALYM

Fludarabine Phosphate 50mg

5 x 50 mg vial

50
mg

170x67x30

actavis

Rx Thuốc bán theo đơn

FLUDALYM

Fludarabine Phosphate 50mg

Lyophilisate powder for solution for infusion

For intravenous use after reconstitution.

Reg. no. - SĐK:



5 x 50 mg vial

FLUDALYM

Fludarabine Phosphate 50mg

5 x 50 mg vial

AAA8775

FLUDALYM
Fludarabine phosphate 50 mg

5 x 50 mg vial



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 08/12/2014

6/88CBS

HD (EXP):
NSX (MFD):
Số lô SX (LOT):

Fludarabine phosphate 50mg

FLUDALYM

50 mg

Cytotoxic

50 mg

actavis

50 mg

Prescription Medicine

FLUDALYM

Fludarabine Phosphate 50mg lyophilisate for solution for infusion

For intravenous use after reconstitution



1 x 50 mg vial

Cytotoxic

Thuốc gây độc tế bào

○ Each vial contains 50mg fludarabine phosphate.

○ Indication, Dosage, contra-indication, side effect and others: See the leaflet.

○ For single use only.

○ Use immediately after reconstitution.

○ In house specifications

○ Do not store above 30°C

○ Read the package leaflet carefully before use.

○ Keep out of reach of children.

○ Discard any unused content according to standard practice for cytotoxic agents.

○ 1ml reconstituted solution contains 25mg fludarabine phosphate

AAAA8773

31 x 31 x 67

actavis

50 mg

Thuốc bán theo đơn

FLUDALYM

Fludarabine Phosphate 50mg

Bột đông khô để pha dịch truyền tĩnh mạch

Dùng đường tĩnh mạch sau khi hoàn nguyên



Hộp 1 lọ 50mg

Cytotoxic

Thuốc gây độc tế bào

○ Mỗi lọ chứa 50mg fludarabine phosphate.

○ Chỉ định, liều dùng, cách dùng, chống chỉ định, tác dụng phụ, và thông tin khác: Xem tờ hướng dẫn đính kèm bên trong hộp.

○ Chỉ dùng 1 lần

○ Sử dụng ngay sau khi hoàn nguyên.

○ Tiêu chuẩn: NSX

○ Không bảo quản quá 30oC

○ **ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

○ **ĐỂ THUỐC XA TẦM TAY TRẺ EM**

○ Loại bỏ bất kỳ vật chứa đựng thuốc không sử dụng theo tiêu chuẩn thực hành dược với tác nhân gây độc hại cho tế bào.

○ Xem Số lô SX (Lot), NSX (MFD), HD (EXP) in trên bao bì.

○ 1ml dung dịch hoàn nguyên có chứa 25mg Fludarabine phosphate

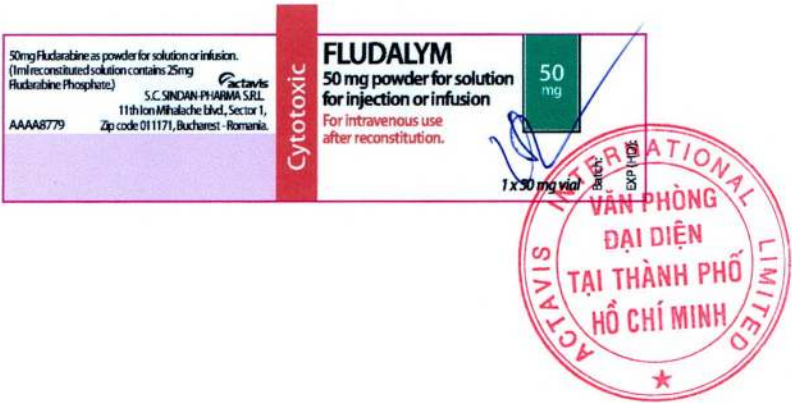
Sản xuất tại Romania bởi **actavis**
S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L.
11th Ion Mihalache Blvd., Sector 1, Zip code 011171, Bucharest, Romania

DNNK:
Đăng ký bởi:
Actavis International Ltd.
(Malta)

INTERNATIONAL LIMITED

VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN

TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



Fludarabine 50mg Lyophilisate 1 vial label - Vietnam				colours/plates	
 creating value in pharmaceuticals t 0044 1271 311400 f 0044 1271 311449 @ artworkstudio@actavis.co.uk		item no: AAAA8779	dimensions: 67 x 17	1. black	
		print proof no: 03	pharmacode:	2. Pms 347	
		origination date: 02/07/10	min pt size:	3. Pms 485	
		originated by: C.Paull		4.	
approved for print/date		revision date: 24/08/10	Technical Approval	5.	
		revised by: C.Paull	date sent: 18/05/10	6.	
		supplier: Sindan	technically app. date: 26/05/10	Non Printing Colours	
				1. Profile	
				2.	
				3.	



Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ. Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

FLUDALYM

25MG/ML

Bột đông khô để pha dịch truyền tĩnh mạch

THÀNH PHẦN

Mỗi lọ chứa 50 mg Fludarabine phosphate

1ml dung dịch hoàn nguyên chứa 25 mg fludarabine phosphate

Tá dược: Mannitol, Sodium hydroxide (để điều chỉnh độ pH).

DẠNG BÀO CHẾ:

Bột đông khô để pha dịch truyền tĩnh mạch

Bột đông khô có màu trắng hoặc gần trắng.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị ung thư bạch cầu mãn dòng lympho B ở bệnh nhân đủ dự trữ tủy xương.

Điều trị đầu tay với FLUDALYM chỉ nên khởi đầu ở những bệnh nhân có bệnh lý đã tiến triển, Rai III/IV (Binet C), hoặc Rai I/II (Binet A/B) khi bệnh nhân có bệnh lý liên quan đến các triệu chứng hoặc có bằng chứng về diễn tiến bệnh.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

FLUDALYM nên được sử dụng dưới sự giám sát của Bác Sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm trong việc sử dụng liệu pháp kháng ung thư.

Người ta khuyến cáo mạnh rằng FLUDALYM chỉ nên dùng đường tĩnh mạch. Không có ca nào được báo cáo có phản ứng bất lợi nghiêm trọng tại chỗ khi sử dụng Fludarabine ngoài đường tĩnh mạch. Tuy nhiên, phải tránh sử dụng ngoài đường tĩnh mạch không có chủ ý.

Người lớn:

Liều khuyến cáo là 25 mg fludarabine phosphate/m² da/ngày trong 5 ngày liên tiếp mỗi 28 ngày bằng đường tĩnh mạch. Mỗi lọ được pha trong 2 ml nước để tiêm mạch. Mỗi ml dung dịch hoàn nguyên chứa 25mg fludarabine phosphate. Liều cần thiết (Được tính toán trên cơ sở bề mặt cơ thể của bệnh nhân) của dung dịch hoàn nguyên được nạp vào một syringe. Để tiêm bolus tĩnh mạch, liều này được pha trong 10 ml NaCl 0.9%. Ngoài ra, để truyền, liều cần thiết có thể được pha loãng trong 100 ml NaCl 0.9% và truyền trong khoảng 30 phút.

Thời gian điều trị tối ưu chưa được xác lập rõ ràng. Thời gian điều trị dựa trên thành công của trị liệu và độ dung nạp của thuốc.

Người ta khuyến cáo rằng FLUDALYM được sử dụng đến khi có đáp ứng (thường là 6 chu kỳ) sau đó nên ngưng thuốc.

Suy gan:

Không có dữ liệu về việc sử dụng fludarabine phosphate trên bệnh nhân suy gan. Trong nhóm bệnh nhân này, FLUDALYM nên được sử dụng thận trọng và sử dụng nếu nhận thấy lợi ích lớn hơn nguy cơ tiềm tàng.

Suy thận:

Độ thanh thải toàn cơ thể của chất chuyển hóa có nguồn gốc từ huyết tương 2-F-ara-A có tương quan với độ thanh thải creatinine, cho thấy tầm quan trọng của đường bài tiết thận trong việc loại bỏ hợp chất. Những bệnh nhân suy giảm chức năng thận có sự tăng nồng độ toàn thân (AUC của 2F-ara-A). Các dữ liệu lâm sàng bị hạn chế trên các bệnh nhân suy chức năng thận (độ thanh thải creatinine < 70 ml/phút). Do đó, nếu nghi ngờ suy thận trên lâm sàng, hoặc nếu bệnh nhân lớn hơn 70 tuổi, nên đo độ thanh thải creatinine. Nếu độ thanh thải creatinine từ 30 ml/ phút đến 70 ml/phút, nên giảm liều xuống 50% và theo dõi sát huyết động học để đánh giá độc tính. FLUDALYM bị chống chỉ định nếu độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút.

Trẻ em:

Fludarabine không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em do thiếu dữ liệu về hiệu lực và độ an toàn...

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

FLUDALYM bị chống chỉ định:

- Nhạy cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Suy thận với độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút.
- Thiếu máu tán huyết mất bù.
- Trong giai đoạn có thai và cho con bú.

CÁC ĐỀ PHÒNG VÀ CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG:

Khi sử dụng liều cao trong các nghiên cứu thay đổi về liều trên các bệnh nhân bệnh bạch cầu cấp, fludarabine phosphate có liên quan với các ảnh hưởng thần kinh nghiêm trọng, bao gồm mù, hôn mê và tử vong. Độc tính nghiêm trọng trên hệ thần kinh trung ương xảy ra trong 36% các bệnh nhân được điều trị với liều lớn hơn khoảng 4 lần (96 mg/m²/ngày trong 5 - 7 ngày) so với liều khuyến cáo cho điều trị CLL. Ở các bệnh nhân được điều trị trong giới hạn liều được khuyến cáo cho CLL, độc tính trên hệ thần kinh trung ương xảy ra rất hiếm (hôn mê, động kinh và kích động) hoặc không phổ biến (lú lẫn). Bệnh nhân nên được theo dõi sát các dấu hiệu của các tác dụng phụ trên hệ thần kinh.

Ảnh hưởng của việc sử dụng lâu dài fludarabine phosphate trên CNS không được biết. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân đã dung nạp với liều được khuyến cáo, trong một vài nghiên cứu với thời gian điều trị khá dài, hơn 26 đợt điều trị đã sử dụng.

Ở những bệnh nhân trong giai đoạn sức khỏe suy yếu, FLUDALYM nên được sử dụng thận trọng sau khi đã cân nhắc cân thận về lợi ích/nguy cơ. Điều này áp dụng đặc biệt cho các bệnh nhân suy chức năng tủy xương nghiêm trọng (Giảm tiểu cầu, thiếu máu và/hoặc giảm bạch cầu hạt), nhiễm khuyết miễn dịch, hoặc có tiền căn nhiễm trùng cơ hội.

Ức chế tủy xương nghiêm trọng, thiếu máu nặng, giảm tiểu cầu và bạch cầu trung tính, đã được báo cáo trên các bệnh nhân được điều trị với fludarabine phosphate. Trong phase I của nghiên cứu trong các bệnh nhân có u đặc, thời gian trung bình để tính toán thấp nhất là 13 ngày (giới hạn 3- 25 ngày) cho các bạch cầu hạt và 16 ngày (giới hạn 2 – 32 ngày) cho các tiểu cầu. Hầu hết các bệnh nhân có sự suy giảm về huyết động học tại thời điểm ban đầu hoặc do kết quả của bệnh lý hoặc do kết quả của liệu pháp ức chế tủy trước đó. Ức chế tủy do tích lũy cũng đã được phát hiện. Mặc dù sự ức chế tủy do hóa trị liệu là có thể phục hồi, việc sử dụng fludarabine phosphate đòi hỏi phải theo dõi cẩn thận về huyết động.

FLUDALYM là một thuốc chống ung thư mạnh với khả năng gây tác dụng phụ đáng kể. Những bệnh nhân đã qua trị liệu nên được theo dõi sát các dấu hiệu độc tính về huyết học và không phải huyết học. Việc đánh giá định kỳ số lượng tế bào máu ngoại biên được khuyến cáo để xác định thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu.

Như với thuốc độc tế bào khác, nên thận trọng với fludarabine phosphate, khi xem xét lấy mẫu gốc tạo máu.

Bệnh mô ghép chống lại ký chủ liên quan đến truyền máu (phản ứng do các tế bào lympho miễn dịch được truyền với ký chủ) đã được quan sát sau khi truyền máu không được chiếu xạ ở bệnh nhân điều trị với fludarabine phosphate. Tử vong do hậu quả của bệnh này đã được báo cáo với một tần suất cao. Do đó, những người đã hoặc đang điều trị với FLUDALYM cần truyền máu chỉ nên nhận máu đã được chiếu xạ.

Các tổn thương ung thư da từ trước có thể trở nên xấu đi hoặc bùng phát đã được báo cáo ở một số bệnh nhân trong hoặc sau khi điều trị fludarabine phosphate

Hội chứng ly giải khối u liên quan đến điều trị fludarabine phosphate đã được báo cáo ở các bệnh nhân CLL có khối u lớn. Do fludarabine phosphate có thể gây ra phản ứng sớm nhất vào tuần đầu điều trị, các biện pháp phòng ngừa cần được thực hiện ở những bệnh nhân có nguy cơ tiến triển các biến chứng này.

Bất chấp tiền sử trước đó, các quá trình tự miễn, tình trạng Coombs test, hiện tượng tự miễn đe dọa tính mạng và đôi khi gây tử vong (như thiếu máu tán huyết tự miễn, giảm tiểu cầu tự miễn, xuất huyết giảm tiểu cầu, pemphigus, hội chứng Evans) đã được báo cáo xảy ra trong hoặc sau khi điều trị với fludarabine phosphate. Phần lớn các bệnh nhân có tiền căn thiếu máu tán huyết đã tái phát quá trình tán huyết sau khi điều trị lại với fludarabine phosphate. Bệnh nhân điều trị với FLUDALYM nên được theo dõi sát tình trạng tán huyết.

Bệnh nhân điều trị với FLUDALYM nên được theo dõi sát những dấu hiệu của bệnh thiếu máu tán huyết tự miễn (giảm hemoglobin kết hợp với tán huyết và Coombs test +). Nên ngưng điều trị với FLUDALYM trong trường hợp tán huyết. Truyền máu (đã được chiếu xạ) và các chế phẩm adrenocorticoid là những biện pháp điều trị phổ biến nhất cho thiếu máu tán huyết tự miễn.

Do hạn chế dữ liệu về việc sử dụng fludarabine phosphate ở người cao tuổi (> 75 tuổi), nên cần thận trọng khi sử dụng FLUDALYM ở những bệnh nhân này.

Không có dữ liệu liên quan đến việc sử dụng fludarabine phosphate ở trẻ em. Do đó, điều trị FLUDALYM ở trẻ em là không được khuyến cáo.

Phụ nữ có khả năng mang thai hoặc nam giới phải có các biện pháp tránh thai trong thời gian điều trị và ít nhất 6 tháng sau khi ngưng điều trị.

Trong và sau khi điều trị với FLUDALYM nên tránh tiêm các vaccine sống.

Việc chuyển từ điều trị ban đầu bằng fludarabine phosphate sang chlorambucil do không đáp ứng với fludarabine phosphate nên tránh vì hầu hết các bệnh nhân đã bị đề kháng với fludarabine phosphate đã cho thấy đề kháng với chlorambucil.

Sản phẩm này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg)/ml sau khi hoàn nguyên, tức bản chất là natri tự do.

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC

Trong một nghiên cứu lâm sàng sử dụng fludarabine phosphate kết hợp với pentostatin (deoxycoformycin) để điều trị bệnh bạch cầu mãn tính dòng lympho đề kháng (CLL), có một tỷ lệ tử vong quá cao do nhiễm độc phổi. Do đó, việc sử dụng kết hợp với FLUDALYM và pentostatin không được khuyến cáo.

Hiệu quả điều trị của fludarabine phosphate có thể bị giảm bởi dipyridamole và các chất ức chế hấp thu adenosine khác.

Một sự tương tác về dược động học đã được quan sát ở các bệnh nhân CLL và AML trong khi điều trị kết hợp fludarabine phosphate và Ara-C. Các nghiên cứu lâm sàng và trong các thử nghiệm *in vitro* với các dòng tế bào ung thư chứng tỏ nồng độ Ara-CTP nội bào cao trong các tế bào leucemie về nồng độ đỉnh trong tế bào cũng như phơi nhiễm nội bào (AUC) trong sự kết hợp của fludarabine phosphate và điều trị Ara-C tiếp theo. Nồng độ huyết tương của Ara-C và tỷ lệ thải trừ của Ara-CTP không bị ảnh hưởng.

Có thai và cho con bú

Mang thai

FLUDALYM bị chống chỉ định trong thai kỳ.

Phụ nữ có khả năng mang thai nên được khuyên tránh có thai và thông báo ngay lập tức cho bác sĩ điều trị điều này.

Kinh nghiệm rất giới hạn ở người ủng hộ các kết quả nghiên cứu độc tính phôi ở động vật chứng minh nhiễm độc phôi và /hoặc tiềm năng gây quái thai ở liều điều trị. Dữ liệu tiền lâm sàng trên chuột đã chứng minh fludarabine phosphate và hoặc các chất chuyển hóa đi qua hàng rào nhau thai.

Cho con bú

Trong thời gian điều trị với FLUDALYM phải ngưng cho con bú.

Không biết thuốc có được tiết qua sữa mẹ hay không.

Tuy nhiên, có bằng chứng từ dữ liệu tiền lâm sàng là fludarabine phosphate và /hoặc các chất chuyển hóa truyền từ máu mẹ qua sữa.

Ảnh hưởng lên khả năng điều khiển tàu xe và vận hành máy móc

Không có nghiên cứu nào được thực hiện về ảnh hưởng của thuốc trên khả năng điều khiển tàu xe và vận hành máy móc.

FLUDALYM có thể ảnh hưởng đến khả năng điều khiển tàu xe và vận hành máy móc do mệt mỏi, suy yếu, kích động, động kinh và rối loạn thị giác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng bất lợi được trình bày dưới đây theo phân loại hệ cơ quan MedDRA và được xếp hạng theo tần số xuất hiện: Rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$ đến $<1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1,000$ tới $\leq 1/100$), hiếm ($\geq 1/10,000$ đến $\leq 1/1,000$); rất hiếm ($\leq 1/10,000$), không biết (không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

Tần số của các biến cố phổ biến và không phổ biến đã được báo cáo và những phản ứng đó có liên quan rõ ràng hơn với thuốc dựa trên dữ liệu thử nghiệm lâm sàng bất kể mối quan hệ nhân quả với fludarabine phosphate. Những biến cố hiếm chủ yếu được xác định từ những kinh nghiệm post-marketing. Tử vong do hậu quả của các biến cố bất lợi nghiêm trọng đã được báo cáo.

Các tác dụng phụ phổ biến nhất bao gồm ức chế tủy (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và thiếu máu), nhiễm trùng kê cả viêm phổi, sốt, ói mửa, buồn nôn và tiêu chảy. Các biến cố phổ biến đã được báo cáo bao gồm mệt mỏi, suy nhược, viêm miệng, khó chịu, chán ăn, phù nề, ớn lạnh, đau thần kinh ngoại vi, rối loạn thị giác và phát ban ở da. Nhiễm trùng cơ hội nghiêm trọng đã xảy ra ở những bệnh nhân điều trị với fludarabine phosphate. Tử vong do hậu quả của các biến cố bất lợi nghiêm trọng đã được báo cáo

Rối loạn tim

Hiếm: Suy tim và loạn nhịp

Rối loạn về máu và hệ bạch huyết

Các biến cố huyết học (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, và thiếu máu) đã được báo cáo trong phần lớn các bệnh nhân điều trị với fludarabine phosphate. Ức chế tủy có thể nghiêm trọng và tích lũy. Các thuốc có tác dụng làm giảm số lượng tế bào lympho T kéo dài có thể dẫn đến tăng nguy cơ nhiễm trùng cơ hội, bao gồm cả những tái kích hoạt siêu vi tiềm ẩn, như: Herpes zoster, Epstein-Barr Virus (EBV) hoặc bệnh lý chất trắng đa ổ tiến triển (PML). Sự phát triển của tình trạng nhiễm/tái nhiễm EBV thành các rối loạn tăng sinh mô bạch huyết liên quan đến EBV đã được ghi nhận ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Ít gặp: Hiện tượng tự miễn đáng kể trên lâm sàng.

Hiếm: Hội chứng loạn sản tủy (MDS) đã được mô tả ở những bệnh nhân được điều trị bằng fludarabine phosphate. Đa số những bệnh nhân này cũng được điều trị trước, đồng thời hoặc sau đó

với các thuốc Alkyl hoặc chiếu xạ. Đơn trị liệu với fludarabine phosphate không liên quan tới việc tăng nguy cơ tiến triển của MDS.

Hệ thần kinh:

Phổ biến: Bệnh thần kinh ngoại biên.

Không phổ biến: Lú lẫn

Hiếm: Hôn mê, kích động, động kinh.

Các rối loạn về mắt:

Phổ biến: Rối loạn thị giác

Hiếm: Viêm thần kinh thị, bệnh thần kinh thị giác và mù.

Các rối loạn về hô hấp, lồng ngực và trung thất

Phổ biến: Viêm phổi.

Không phổ biến: Phản ứng quá mẫn phổi (thâm nhiễm phổi / viêm phổi / xơ hóa) kết hợp với khó thở và ho.

Rối loạn tiêu hóa

Phổ biến: Rối loạn tiêu hóa như buồn nôn và ói mửa, tiêu chảy, viêm miệng, và chán ăn.

Hiếm: Xuất huyết tiêu hóa, chủ yếu liên quan đến giảm tiểu cầu.

Các rối loạn về thận và tiết niệu

Hiếm: Viêm bàng quang xuất huyết

Các rối loạn về da và mô dưới da

Thường gặp: Các phát ban ở da.

Hiếm: Hội chứng Stevens-Johnson hoặc hoại tử độc biểu bì (Hội chứng Lyell).

Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Phổ biến: Phù.

Không phổ biến: Hội chứng ly giải khối u. Biểu chứng này có thể bao gồm tăng acid uric huyết, tăng phosphate huyết, giảm calci huyết, toan chuyển hóa, tăng kali huyết, tiểu ra máu, tình thể urat niệu, và suy thận. Sự khởi đầu của hội chứng này có thể được báo trước bởi đau sườn và tiểu ra máu. Thay đổi trong men gan và tụy.

Các rối loạn chung và tình trạng tại vị trí sử dụng

Phổ biến: Nhiễm trùng, sốt, mệt mỏi, suy nhược, khó chịu, và ớn lạnh.

QUÁ LIỀU:

Liều cao fludarabine phosphate được cho là có liên quan với độc tính không phục hồi của hệ thần kinh trung ương đặc trưng bởi mù chậm, hôn mê, và tử vong. Liều cao cũng liên quan với giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu nặng do ức chế tủy xương. Không có thuốc giải độc đặc hiệu với quá liều fludarabine phosphate. Điều trị bao gồm ngưng thuốc và điều trị hỗ trợ.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Phân nhóm điều trị: Thuốc chống ung thư ATC-Code L01B B05

FLUDALYM chứa fludarabine phosphate, một fluorinated nucleotide hoà tan trong nước tương tự thuốc kháng virus vidarabine, 9- β -D-arabinofuranosyladenine (ara-A) đó là để kháng tương đối sự khử amin do adenosine deaminase.

Fludarabine phosphate bị dephosphoryl nhanh chóng thành 2F-ara-A bởi các tế bào và sau đó được phosphoryl hóa nội bào bởi deoxycytidine kinase thành triphosphate hoạt hóa, 2F-ara-ATP. Chất chuyển hóa này đã được chứng minh ức chế ribonucleotide reductase, DNA polymerase α / δ và ϵ , DNA primase và DNA ligase do đó ức chế tổng hợp ADN. Hơn nữa, ức chế RNA polymerase II một phần và hậu quả là giảm tổng hợp protein.

Trong khi một số khía cạnh của cơ chế hoạt động của 2F-ara-ATP vẫn còn chưa rõ, người ta cho rằng tất cả tác động trên DNA, RNA và tổng hợp protein đóng góp cho sự ức chế tăng trưởng tế bào với sự ức chế tổng hợp DNA là yếu tố chi phối. Ngoài ra, trong các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tiếp xúc của các tế bào lympho CLL với 2F-ara-A gây nên sự phân mảnh DNA rộng và chết tế bào đặc trưng của apoptosis.

Một thử nghiệm giai đoạn III ở bệnh nhân CLL dòng lympho không được điều trị trước đó so sánh điều trị với fludarabine phosphate với chlorambucil (40 mg/m² q4 tuần) ở 195 và 199 bệnh nhân tương ứng cho thấy kết quả như sau: Tỷ lệ đáp ứng toàn thể và tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị đầu tay với fludarabine phosphate cao hơn có ý nghĩa thống kê so với chlorambucil (61,1% so với 37,6% và 14,9% so với 3,4%, tương ứng); thời gian đáp ứng (19 so với 12,2 tháng) và thời gian tiến triển (17 so với 13,2 tháng) dài hơn có ý nghĩa thống kê cho các bệnh nhân trong nhóm fludarabine phosphate. Thời gian sống trung bình của hai nhóm bệnh nhân là 56,1 tháng đối với fludarabine phosphate và 55,1 tháng đối với chlorambucil, một sự khác biệt không đáng kể cũng cho thấy với tình trạng thực hiện. Tỷ lệ bệnh nhân đã báo cáo là có độc tính đã được so sánh giữa các bệnh nhân fludarabine phosphate (89,7%) và bệnh nhân chlorambucil (89,9%). Trong khi sự khác biệt trong tỷ lệ độc tính huyết học nhìn chung là không đáng kể giữa hai nhóm điều trị, tỷ lệ bệnh nhân fludarabine phosphate có tỷ lệ độc tính lớn hơn đáng kể trên bạch cầu ($p = 0,0054$) và tế bào lympho ($p = 0,0240$) so với bệnh nhân chlorambucil. Tỷ lệ bệnh nhân buồn nôn, nôn, và tiêu chảy thấp hơn đáng kể cho bệnh nhân fludarabine phosphate ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, và $p = 0,0489$, tương ứng) so với bệnh nhân chlorambucil. Độc tính của gan cũng được báo cáo cho tỷ lệ thấp hơn đáng kể ($p = 0,0487$) ở bệnh nhân nhóm fludarabine phosphate so với nhóm chlorambucil.

Bệnh nhân đáp ứng lần đầu với fludarabine phosphate có cơ hội đáp ứng lại với fludarabine phosphate đơn trị liệu.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên của fludarabine phosphate so với cyclophosphamide, adriamycin và prednisone (CAP) ở 208 bệnh nhân CLL Binet giai đoạn B hoặc C cho thấy các kết quả sau trong phân nhóm 103 bệnh nhân được điều trị trước đó: Tỷ lệ đáp ứng toàn thể và tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là cao hơn với fludarabine phosphate so với CAP (45% so với 26% và 13% so với 6%, tương ứng); Thời gian đáp ứng và sống sót nói chung là tương tự giữa fludarabine phosphate và CAP. Trong giai đoạn điều trị quy định 6 tháng số tử vong là 9 (fludarabine phosphate) so với 4 (CAP).

Các phân tích Post-hoc chỉ sử dụng dữ liệu đến 6 tháng sau khi bắt đầu điều trị cho thấy một sự khác biệt giữa các đường cong sống sót của fludarabine phosphate và CAP ủng hộ CAP ở phân nhóm bệnh nhân Binet giai đoạn C trước điều trị.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học trong huyết tương và trong nước tiểu của fludarabine (2F-ara-A)

Dược động học của fludarabine (2F-ara-A) đã được nghiên cứu sau khi dùng đường tĩnh mạch bằng cách bolus nhanh và truyền ngắn hạn cũng như sau khi truyền liên tục fludarabine phosphate (phosphate fludarabine, 2F-ara-AMP).

2F-ara-AMP là một tiền chất tan trong nước, nó được khử phosphoryl nhanh và nhiều trong cơ thể người thành fludarabine nucleoside (2F-ara-A). Sau khi truyền liều đơn 25 mg 2F-ara-AMP/ m² cho bệnh nhân ung thư trong 30 phút, 2F-ara-A đạt nồng độ trung bình tối đa trong huyết tương là 3,5-3,7 μM vào cuối giai đoạn truyền. Nồng độ 2F-ara-2A tương ứng sau liều thứ 5 cho thấy sự tích lũy vừa phải với nồng độ trung bình tối đa là 4,4 - 4,8 μM vào cuối giai đoạn truyền. Trong 5 ngày điều trị theo kế hoạch, nồng độ 2F-ara-A tăng lên do các tác nhân khoảng 2 lần. Sự tích lũy của 2F-ara-A qua nhiều chu kỳ điều trị có thể được loại trừ. Nồng độ sau khi đạt tối đa bị phân hủy trong ba giai đoạn sắp xếp với một thời gian bán thải ban đầu khoảng 5 phút, một thời gian bán thải trung gian 1 - 2 giờ và thời gian bán thải cuối khoảng 20 giờ.

Một so sánh interstudy được động học 2F-ara-A dẫn đến tổng thanh thải huyết tương trung bình (CL) là 79 ± 40 ml / phút / m² ($2,2 \pm 1,2$ ml / phút / kg) và thể tích phân bố trung bình (VSS) là 83 ± 55 l / m² ($2,4 \pm 1,6$ l / kg). Dữ liệu cho thấy một độ biến thiên cao giữa các cá thể. Nồng độ 2F-ara-A và UAC tăng tuyến tính với liều dùng, trong khi thời gian bán thải, độ thanh lọc huyết tương và thể tích phân bố được duy trì độc lập với liều dùng cho thấy một tác động tuyến tính với liều dùng.

Việc giảm bạch cầu và hematocrit thay đổi cho thấy độc tính của fludarabine phosphate làm giảm sự tạo máu theo cách phụ thuộc vào liều dùng.

Sự thải trừ 2F-ara-A phần lớn là do bài tiết ở thận. 40-60% liều dùng IV được bài tiết trong nước tiểu. Các nghiên cứu mass balance trong phòng thí nghiệm với động vật ³H-2F-ara-AMP cho thấy sự phục hồi hoàn toàn các chất phóng xạ được đánh dấu trong nước tiểu. Chất chuyển hóa khác, 2F-ara-hypoxanthine, đại diện phần lớn các chất chuyển hóa trong chó, được quan sát thấy ở người chỉ với một mức độ nhỏ. Các cá nhân suy chức năng thận tỏ ra giảm độ thanh lọc toàn cơ thể, cho thấy sự cần thiết phải giảm liều. Trong điều tra in vitro với protein huyết tương ở người cho thấy không có xu hướng gắn kết protein 2F-ara-A.

Được động học tế bào của triphosphate fludarabine

2F-ara-A được vận chuyển tích cực vào tế bào bị bệnh bạch cầu, và rồi nó lại phosphoryl hóa thành monophosphate và sau đó thành các di- và triphosphate. Triphosphate 2F-ara-ATP là chất chuyển hóa nội bào chính và chỉ có chất chuyển hóa được biết là có hoạt động gây độc tế bào. Nồng độ tối đa của 2F-ara-ATP trong tế bào lympho bị bệnh bạch cầu của bệnh nhân CLL đã được quan sát trung bình là 4 giờ và cho thấy sự thay đổi đáng kể với một nồng độ đỉnh trung bình khoảng 20 μM. Nồng độ 2F-ara-ATP trong tế bào bị bệnh bạch cầu luôn cao hơn đáng kể so với nồng độ tối đa của 2F-ara-A trong huyết tương cho thấy sự tích tụ tại các vị trí mục tiêu. Các tế bào lympho bị bệnh bạch cầu ủ trong ống nghiệm cho thấy một mối quan hệ tuyến tính giữa 2F-ara-A ngoại bào (sản phẩm của nồng độ 2F-ara-A và thời gian ủ bệnh) và sự phong phú của 2F-ara-ATP nội bào. Sự thải trừ 2F-ara-ATP từ các tế bào mục tiêu cho thấy một thời gian bán thải trung bình là 15 và 23 giờ.

Không tìm thấy có sự tương quan rõ ràng giữa được động học 2F-ara-A và hiệu quả điều trị ở bệnh nhân ung thư.

Các tương kỵ

Thuốc này không được trộn chung với các thuốc khác ngoại trừ các thuốc đã được đề cập trong phần *Các cảnh báo đặc biệt để xử lý và xử lý khác*

HẠN DÙNG:

Lọ thuốc trước khi mở nắp: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Sau khi hoàn nguyên: Độ ổn định lý hóa của thuốc sau khi hoàn nguyên trong nước để tiêm đã được chứng minh trong 8 giờ ở $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \pm 5\%$ RH và trong 7 ngày ở $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. Theo quan điểm vi sinh, thuốc nên được sử dụng ngay. Nếu không được sử dụng ngay, các điều kiện bảo quản và thời gian bảo quản trước khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng.

BẢO QUẢN:

Không bảo quản ở nhiệt độ quá 30°C .

Bảo quản sau khi hoàn nguyên hoặc pha loãng, xem mục *Hạn dùng*.

ĐÓNG GÓI:

1 x lọ 50 mg ; hoặc 5 x lọ 50 mg

Các cảnh báo đặc biệt để xử lý và xử lý khác:

Hoàn nguyên

FLUDALYM được pha thêm với nước vô khuẩn để sử dụng đường tĩnh mạch ngoại biên. Sau khi hoàn nguyên với 2 ml nước cất pha tiêm, bột đông khô sẽ được hòa tan hoàn toàn trong 15 giây hoặc ít hơn. Mỗi ml dung dịch hoàn nguyên chứa 25 mg fludarabin phosphate, 25 mg mannitol và sodium hydroxide để điều chỉnh PH lên 7.7. Khoảng PH cho dung dịch hoàn nguyên là 7.2 – 8.2.

Pha loãng

Liều dùng (được tính trên diện tích da của bệnh nhân) được rút ra bằng ống tiêm. Đối với tiêm tĩnh mạch, liều này cần được pha loãng thêm trong 10 ml nước muối 0,9%. Ngoài ra, để truyền tĩnh mạch, liều dùng có thể được pha loãng trong 100 ml nước muối 0,9%.

Kiểm tra trước khi dùng

Dung dịch đã hoàn nguyên phải trong và không màu. Nên kiểm tra bằng mắt trước khi dùng. Chỉ nên sử dụng những dung dịch trong suốt, không màu. Không nên dùng FLUDALYM trong trường hợp lọ đựng có khiếm khuyết. .

XỬ LÝ VÀ VỨT BỎ:

FLUDALYM không nên được xử lý bởi các nhân viên mang thai. Các tiến trình xử lý thích hợp nên theo yêu cầu của địa phương đối với các thuốc gây độc tế bào. Nên thận trọng trong việc xử lý và chuẩn bị dung dịch FLUDALYM. Việc sử dụng găng tay cao su và kính an toàn được khuyến cáo để tránh tiếp xúc trong trường hợp vỡ chai thuốc hoặc bị đổ bất ngờ khác.

Nếu dung dịch tiếp xúc với da hoặc các màng nhầy khác, vùng này phải được rửa kỹ bằng xà phòng và nước. Trong trường hợp tiếp xúc với mắt, rửa sạch hoàn toàn với lượng nước lớn. Tránh tiếp xúc qua đường hô hấp.

Thuốc sử dụng một lần duy nhất. Bất kỳ sản phẩm nào không sử dụng hoặc vật liệu phế thải nên xử lý theo yêu cầu địa phương đối với các thuốc độc tế bào.

TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất

ĐỐI VỚI TÀM TAY TRẺ EM

Thông báo với bác sĩ những tác dụng bất lợi gặp phải khi sử dụng thuốc.

Sản xuất bởi:

S. C. Sindan Pharma S.R.L.

11 Ion Michalache Blvd.,
Sector 1, Zip code 011171,
Bucharest, Romania



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Việt Hùng