

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Дарбинес, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флударабин

Каждая таблетка содержит 10 мг флударабина (в виде фосфата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 20 мг (см. разделы 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Флударабин показан к применению у взрослых для лечения:

- В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) (в качестве терапии первой линии).
Терапия флударабином в качестве терапии первой линии может быть начата только у пациентов с прогрессирующим заболеванием (стадия С по классификации Binet или стадии III/IV по классификации Rai), либо на стадиях A/B по классификации Binet или стадиях I/II по классификации Rai, когда наблюдаются симптомы и признаки прогрессирования заболевания.
- В-клеточный хронический лимфолейкоз (у пациентов, которые резистентны к терапии алкилирующими препаратами, или у которых отмечается прогрессирование заболевания во время или после применения, по меньшей мере, одной стандартной схемы, содержащей алкилирующие препараты).
- Неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности.
- Фолликулярные В-клеточные лимфомы.
- Лимфомы из клеток мантийной зоны.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение флударабином следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Режим дозирования

Взрослые пациенты

Флударабин назначают только взрослым.

Рекомендуемая доза для приема внутрь составляет 40 мг/м^2 площади поверхности тела, ежедневно, в течение 5 дней, каждые 28 дней.

Количество таблеток для приема следует определять по следующей таблице.

Площадь поверхности тела (ППТ), м^2	Рассчитанная в зависимости от ППТ суточная доза, мг/сутки	Количество таблеток в сутки
0,75 - 0,88	30-35	3 (30 мг)
0,89 - 1,13	36-45	4 (40 мг)
1,14 - 1,38	46-55	5 (50 мг)
1,39 - 1,63	56-65	6 (60 мг)
1,64 - 1,88	66-75	7 (70 мг)
1,89 - 2,13	76-85	8 (80 мг)
2,14 - 2,38	86-95	9 (90 мг)
2,39 - 2,50	96-100	10 (100 мг)

Продолжительность лечения зависит от эффективности и переносимости препарата.

Флударабин следует применять до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, обычно - 6 циклов), после чего лечение должно быть прекращено.

Пациентам, принимающим флударабин, требуется строгий клинический контроль для оценки ответа и токсичности. Индивидуальную дозу следует тщательно корректировать в соответствии с полученными в результате наблюдения данными о гематологической токсичности.

Если в начале последующего цикла количество клеток крови чрезмерно низкое для применения рекомендуемой дозы и если существует вероятность подавления функции костного мозга в связи с лечением, то запланированный цикл лечения следует отложить до тех пор, пока количество гранулоцитов не достигнет значения более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, а количество тромбоцитов - более $100 \times 10^9/\text{л}$. Лечение может быть отложено максимально на 2 недели. Если количество гранулоцитов и тромбоцитов не восстановится в течение 2 недель после паузы, то дозу следует уменьшить в соответствии с рекомендациями, представленными в следующей таблице.

Количество гранулоцитов и/или тромбоцитов [$10^9/\text{л}$]		Доза флударабина
0,5-1,0	50-100	30 мг/м ² /сутки
<0,5	<50	20 мг/м ² /сутки

Не следует снижать дозу препарата, если тромбоцитопения связана с заболеванием.

Если состояние пациента не изменится после 2-х недель лечения, не выявится или выявится очень малая степень гематологической токсичности, то может быть рассмотрена осторожная коррекция дозы с увеличением дозы флударабина в последующих циклах лечения.

Пациенты с хроническим лимфолейкозом

Пациентам с хроническим лимфолейкозом флударабин следует применять до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, обычно — 6 циклов), после чего лечение должно быть прекращено.

Пациенты с неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности

У пациентов с неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности лечение флударабином рекомендуется проводить до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии). После достижения наибольшего эффекта следует рассмотреть необходимость проведения двух циклов консолидации. По данным клинических испытаний, при неходжкинской лимфоме низкой степени злокачественности, большинство пациентов получило не более 8 циклов лечения.

Продолжительность лечения зависит от эффективности и переносимости препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Так как имеются ограниченные данные по применению флударабина у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет), препарат следует применять с осторожностью у данной категории пациентов (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов со снижением функции почек необходима коррекция дозы. При клиренсе креатинина от 30 до 70 мл/мин необходимо уменьшить дозу на 50 % и проводить тщательный гематологический контроль для оценки токсичности (см. раздел 4.4).

При клиренсе креатинина < 30 мл/мин применение флударабина противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность применения флударабина не изучены у пациентов с нарушениями функции печени. Следует соблюдать осторожность при применении флударабина у данной группы пациентов (см. раздел 4.4).

Дети

Флударабин противопоказано применять у детей в возрасте младше 18 лет, так как недостаточно данных по эффективности и безопасности его применения у данной категории пациентов.

Способ применения

Таблетки принимают внутрь. Препарат можно принимать как натощак, так и одновременно с приемом пищи. Таблетки следует проглатывать целиком (не разжевывая и не разламывая), запивая водой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к флударабину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Нарушение функции почек с клиренсом креатинина < 30 мл/мин;
- Декомпенсированная гемолитическая анемия;
- Беременность;
- Период грудного вскармливания;

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 за функцией центральной нервной системы (ЦНС) с целью своевременного выявления возможных неврологических расстройств.

Нейротоксичность

При использовании высоких доз в исследованиях с целью определения оптимальных доз у пациентов с острым лимфолейкозом, применение флударабина было связано с развитием тяжелых неврологических симптомов, включая слепоту, кому и смерть. Эти симптомы развивались в течение от 21 до 60 дней после применения последней дозы и наблюдались примерно у 36 % пациентов при применении флударабина внутривенно в дозах, приблизительно в 4 раза превышающих рекомендуемые (96 мг/м^2 поверхности тела/сутки в течение 5-7 дней). У пациентов, принимающих флударабин в диапазоне доз, рекомендованных для лечения хронического лимфолейкоза и неходжкинской лимфомы низкой степени злокачественности, тяжелые токсические симптомы со стороны ЦНС наблюдались редко (кома, возбуждение и судороги) или нечасто (спутанность сознания) (см. раздел 4.8).

Влияние длительного применения флударабина на ЦНС неизвестно. Однако в некоторых исследованиях было показано, что при относительно продолжительном применении (до 26 курсов терапии) флударабин переносится пациентами удовлетворительно. За пациентами следует наблюдать для выявления неврологических симптомов.

Применение флударабина может быть связано с развитием лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ).

Эти заболевания могут развиваться:

- при применении в рекомендованных дозах

- когда флударабин применяется после или в комбинации с препаратами, применение которых также приводит к развитию лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или СОЗЛ;
- или когда флударабин применяется у пациентов с факторами риска, такими как: краниальное облучение или общее тотальное облучение всего тела, трансплантация гемопоэтических клеток, реакция «трансплантат против хозяина», почечная недостаточность или печеночная энцефалопатия.

- при применении в дозах, превышающих рекомендованные дозы.

Симптомы лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или СОЗЛ могут включать головную боль, тошноту и рвоту, судороги, зрительные нарушения (такие как потеря зрения), нарушение чувствительности, очаговую неврологическую симптоматику, а также неврит зрительного нерва и папиллит, спутанность сознания, сонливость, агитацию, парепарез/квадропарез, мышечную спастичность и недержание.

Лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия и СОЗЛ могут быть необратимыми, жизнеугрожающими или фатальными.

При подозрении на лейкоэнцефалопатию, острую токсическую лейкоэнцефалопатию или СОЗЛ, лечение флударабином следует прекратить. Пациенты должны находиться под наблюдением медицинского персонала, им необходимо сделать томографию головного мозга, предпочтительно МРТ. Если диагноз подтверждается, то терапия флударабином должна быть прекращена навсегда.

Пациенты в ослабленном состоянии

У пациентов в ослабленном состоянии флударабин следует применять с осторожностью и после тщательной оценки соотношения риск/польза. Это особенно важно для пациентов с тяжелыми нарушениями функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), иммунодефицитом или оппортунистическими инфекциями в анамнезе.

На фоне терапии флударабином было отмечено развитие серьезных оппортунистических инфекций, в некоторых случаях, приводящих к смерти. Пациентам с повышенным риском развития оппортунистических инфекций рекомендовано проведение профилактической терапии.

Миелосупрессия

У пациентов, получающих лечение флударабином, отмечалось тяжелое угнетение функции костного мозга, выраженная анемия, тромбоцитопения и нейтропения. При терапии флударабином солидных опухолей у взрослых наибольшее снижение количества нейтрофилов в среднем наблюдалось на 13-й день (3-25 день) от начала лечения, тромбоцитов – в среднем на 16-й день (2-32 день). Большинство пациентов имели гематологические нарушения, которые были связаны либо с заболеванием, либо с предшествующей миелосупрессивной терапией. Может наблюдаться кумулятивная миелосупрессия. Хотя миелосупрессия, индуцированная химиотерапией, часто бывает обратимой, введение флударабина требует тщательного гематологического контроля.

Сообщалось о нескольких случаях развития у взрослых пациентов трехлинейной гипоплазии или аплазии костного мозга, проявляющихся панцитопенией, иногда со смертельным исходом. Продолжительность клинически значимой цитопении в отмеченных случаях варьировала приблизительно от 2 месяцев до 1 года. Эти эпизоды проявлялись как у предварительно леченых пациентов, так и у нелеченых пациентов.

Прогрессирование заболевания

Прогрессирование заболевания и его трансформация (например, синдром Рихтера) обычно отмечались у пациентов с хроническим лимфолейкозом.

Реакция «трансплантат против хозяина»

Реакция «трансплантат против хозяина» (реакция трансфузируемых иммунокомпетентных лимфоцитов против хозяина), возникающая в результате гемотрансфузий, наблюдалась после переливания необлученных компонентов крови пациентам, получавшим лечение флударабином. Сообщалось о высокой частоте смертельных исходов, как следствие этой реакции. В связи с этим пациентам, которые нуждаются в гемотрансфузиях и которые получают или получали лечение флударабином, следует переливать только облученные компоненты крови.

Рак кожи

У пациентов во время или после терапии флударабином отмечалось ухудшение или обострение уже существующих опухолевых поражений кожи, а также развитие новых злокачественных новообразований кожи.

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о развитии синдрома лизиса опухоли, особенно при большой опухолевой массе. Так как флударабин может вызывать лизис опухоли уже на первой неделе терапии, должна соблюдаться осторожность при лечении пациентов с риском развития этого синдрома.

Аутоиммунные заболевания

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 заболеваний (аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, пемфигус синдром Эванса) во время или после лечения флударабином. У большинства пациентов с гемолитической анемией отмечался рецидив гемолиза после повторного его применения.

Пациенты, получающие лечение флударабином, должны тщательно наблюдаться для выявления симптомов гемолиза. В случае развития гемолиза рекомендуется прекращение терапии флударабином. Наиболее распространенными лечебными мероприятиями при гемолитической анемии являются трансфузии облученной крови и терапия глюкокортикостероидами.

Нарушения функции почек

Имеются ограниченные клинические данные о применении флударабина для лечения пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 70 мл/мин). Флударабин должен применяться с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-70 мл/мин) дозу необходимо уменьшить на 50 % и приводить тщательное наблюдение за пациентами (см. раздел 4.2). Лечение флударабином противопоказано, если клиренс креатинина < 30 мл/мин.

Пожилые пациенты

В связи с ограниченными данными по применению флударабина у пациентов пожилого возраста (> 75 лет), препарат следует применять с осторожностью у данной категории пациентов. У пациентов в возрасте 65 лет и старше, необходимо контролировать клиренс креатинина до начала лечения.

Вакцинация

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

Повторный курс лечения после начальной терапии флударабином

Пациенты, у которых первичная терапия флударабином была эффективной, обладают хорошими шансами на повторный ответ при монотерапии флударабином.

Следует избегать перехода от начальной терапии флударабином на хлорамбуцил у пациентов, не ответивших на терапию флударабином, так как пациенты, резистентные к терапии флударабином, в большинстве случаев проявляют резистентность и к хлорамбуцилу.

Информация о вспомогательных веществах в составе препарата

Препарат Дарбинес содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактазной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пентостатин

Использование флударабина в комбинации с пентостатином (дезоксикоформицином) для лечения хронического лимфолейкоза часто приводило к летальному исходу из-за высокой легочной токсичности. Поэтому применение флударабина в комбинации с пентостатином не рекомендуется.

Дипиридамол

Дипиридамол или другие ингибиторы обратного захвата аденозина могут уменьшить терапевтическую эффективность флударабина.

Цитарабин

Клинические исследования и исследования *in vitro* показали, что применение флударабина в комбинации с цитарабином может увеличивать концентрацию ара-ЦТФ (активного метаболита цитарабина) в лейкозных клетках.

Концентрации цитарабина в плазме крови и скорость его выведения при этом не изменялись.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Мужчины и женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения и не менее 6 месяцев после окончания терапии.

Беременность

Применение флударабина противопоказано во время беременности.

Женщины детородного возраста должны избегать зачатия и использовать надежные методы контрацепции во время лечения и не менее 6 месяцев после окончания терапии флударабином.

Лактация

Не следует начинать грудное вскармливание во время терапии флударабином. При необходимости применения флударабина женщины, кормящие грудью, должны прекратить грудное вскармливание.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые побочные действия препарата, такие как повышенная усталость, слабость, нарушения зрения, спутанность сознания могут отрицательно влиять на способность управлять автомобилем и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций указана на основании данных клинических исследований независимо от причинно-следственной связи с применением флударабина, в соответствии с системно-органный классификацией и с распределением по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных невозможно оценить частоту развития нежелательной реакции).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
Категория частоты	
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Очень часто	Вторичные/оппортунистические инфекции (например, реактивация латентных вирусных инфекций, в том числе вызванных вирусом Herpes zoster, вирусом Эпштейна-Барр, прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия), пневмония
Редко	Лимфопролиферативные нарушения (связанные с вирусом Эпштейна-Барр)
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
Категория частоты	
Часто	Миелодиспластический синдром и острый миелолейкоз (главным образом, связанные с предшествующим, сопутствующим или последующим лечением алкилирующими препаратами, ингибиторами топоизомеразы или лучевой терапией)
Нечасто	Синдром лизиса опухоли
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто	Нейтропения, тромбоцитопения и анемия
Часто	Миелосупрессия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Аутоиммунные нарушения (включая аутоиммунную гемолитическую анемию, тромбоцитопеническую пурпуру, пемфигус, синдром Эванса, приобретенную гемофилию)
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Часто	Анорексия
Нечасто	Гиперурикемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гематурия, уратная кристаллурия (могут развиваться в результате лизиса опухоли)
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Периферическая нейропатия
Нечасто	Спутанность сознания
Редко	Ажитация, судороги, кома
Очень редко	Лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Часто	Нарушения зрения
Редко	Неврит зрительного нерва, нейропатия зрительного нерва, слепота

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
Категория частоты	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Редко	Сердечная недостаточность, аритмии
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Нечасто	Желудочно-кишечное кровотечение
Частота неизвестна	Кровотечения (включая церебральное кровотечение, легочное кровотечение, геморрагический цистит)
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Очень часто	Кашель
Нечасто	Легочная токсичность (включая одышку, легочный фиброз, пневмонит)
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	Тошнота, рвота, диарея
Часто	Стоматит, мукозиты
Нечасто	Отклонение от нормы показателей активности ферментов поджелудочной железы
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Нечасто	Отклонение от нормы показателей активности ферментов печени
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	Кожная сыпь
Редко	Рак кожи, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	Почечная недостаточность (может развиваться в результате лизиса опухоли)
Редко	Геморрагический цистит
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
Категория частоты	
Очень часто	Повышение температуры тела, повышенная утомляемость, слабость
Часто	Озноб, недомогание, отеки

Описание отдельных нежелательных реакций

В пострегистрационном периоде были выявлены следующие нежелательные реакции: лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ) (см. разделы 4.4).

Симптомы лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или СОЗЛ могут включать головную боль, тошноту и рвоту, судороги, зрительные нарушения (такие как потеря зрения), нарушение чувствительности, очаговую неврологическую симптоматику, а также неврит зрительного нерва и папиллит, спутанность сознания, сонливость, агитацию, парепарез/квадропарез, мышечную спастичность и недержание.

Лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия и СОЗЛ могут быть необратимыми, жизнеугрожающими или фатальными.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.ru

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

тел./факс: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан»

Адрес: 010017, г. Астана, пр. Мангилик Ел, д. 20

тел.: 8 (7172)78-98-28;

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: г. Бишкек, 720044, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: www.pharm.kg

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0001, Ереван, пр. Комитаса 49/4

Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

Применение в дозах, превышающих рекомендуемые, флударабин вызывает развитие лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или синдрома обратимой задней энцефалопатии. Симптомы могут включать головную боль, тошноту, рвоту, судороги, нарушения зрения (такие как потеря зрения), нарушения чувствительности и

очаговую неврологическую симптоматику, а также неврит зрительного нерва и папиллит, спутанность сознания, сонливость, ажитацию, парепарез/квадропарез, мышечную спастичность и недержание, необратимые изменения в центральной нервной системе, включающие слепоту, кому и смерть. Применение флударабина в дозах, превышающих рекомендуемые, также связано с развитием тяжелой тромбоцитопении и нейтропении вследствие подавления функции костного мозга.

Лечение

Специфический антидот при передозировке флударабином неизвестен. Лечение заключается в прекращении введения препарата и проведении поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит.

Код АТХ: L01BB05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Противоопухолевый препарат содержит флударабина фосфат, фторированный нуклеотидный аналог противовирусного агента видарабина, 9-β-D-арабинофуранозиладенина (ара-А), который относительно устойчив к дезаминированию аденозиндезаминазой.

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). Этот метаболит ингибирует РНК-редуктазу, ДНК-полимеразу (альфа, дельта и ипсилон), ДНК-праймазу и ДНК-лигазу, что ведет к нарушению синтеза ДНК. Кроме того, частично ингибируется РНК-полимераза II с последующим снижением белкового синтеза.

Исследования *in vitro* показали, что воздействие 2-фтор-ара-А на лимфоциты пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) активирует механизм интенсивной фрагментации ДНК и апоптоза. Токсичен. Обладает тератогенной активностью. Мутагенными свойствами не обладает.

5.2. Фармакокинетические свойства

Не было выявлено четкой корреляции между фармакокинетикой флударабина и его лечебным эффектом у онкологических пациентов, при этом частота обнаружения нейтропении и изменения гематокрита является дозозависимой.

Абсорбция

После приема внутрь максимальная концентрация ($C_{\max}$) (20-30 % от концентрации, определяемой к концу внутривенной инфузии) в крови наблюдается через 1-2 часа.

Пища незначительно (менее 10 %) увеличивает площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC), снижает $T_{\max}$ (время достижения максимальной концентрации) и $C_{\max}$, не изменяет период полувыведения.

Распределение и метаболизм

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. 2-фтор-ара-А активно транспортируется в лейкемические клетки, после чего рефосфорилируется до монофосфата и частично до ди- и трифосфата. Трифосфат (2-фтор-ара-АТФ) является основным) внутриклеточным метаболитом и единственным из известных метаболитов, обладающих цитотоксической активностью. Концентрация 2-фтор-ара-АТФ в лейкемических клетках значительно выше, чем его максимальная концентрация в плазме, что указывает на кумуляцию вещества в опухолевых клетках.

Связь с белками плазмы крови незначительная. Биодоступность составляет 50-65 %.

Выведение

2-фтор-ара-А выводится преимущественно почками. Период полувыведения 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней составляет в среднем от 15 до 23 часов.

Отдельные группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

При хронической почечной недостаточности клиренс 2-фтор-ара-А снижается, что указывает на необходимость снижения дозы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

лактозы моногидрат;
целлюлоза микрокристаллическая;
карбоксиметилкрахмал натрия;
кремния диоксид коллоидный;
магния стеарат.

Пленочная оболочка:

макрогол 4000;
гипромеллоза Е15;

тальк;

титана диоксид.

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 25 таблеток в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной, писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 2, 3, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящаяся. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящаяся. Пачки помещают в групповую упаковку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

При обращении с флударабином должны соблюдаться все инструкции, принятые для использования и уничтожения цитотоксических препаратов. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н.

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

Производители:

АО «Фармасинтез-Норд»

Адрес производственной площадки: г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

АО «Фармасинтез»

Юридический адрес: 664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3.

Адрес производственной площадки: Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, д. 184

Телефон: +7(3952) 550-355, факс 550-325

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

Тел.: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Дарбинес доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>.