

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дарбинес, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флударабин

Каждый флакон содержит 50 мг флударабина (в виде фосфата)

В 1 мл растворенного раствора содержится 25 мг флударабина (в виде фосфата)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Пористая масса или порошок белого или почти белого цвета

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Дарбинес показан к применению у взрослых для лечения:

- В-клеточный хронический лимфолейкоз (в качестве терапии первой линии). Терапия препаратом Дарбинес 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 (для лечения пациентов, которые резистентны к терапии алкилирующими препаратами, или у которых отмечается прогрессирование заболевания во время или после лечения, по меньшей мере, одной стандартной схемы, содержащей алкилирующие препараты).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Рекомендуемая доза флударабина фосфата составляет 25 мг/м² поверхности тела, ежедневно, в течение 5 дней, каждые 28 дней.

Продолжительность лечения зависит от эффективности и переносимости препарата.

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.

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

Безопасность и эффективность препарата Дарбинес у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним.

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Препарат следует вводить только внутривенно болюсно или в виде инфузии в течение 30 минут. Не было сообщений о возникновении выраженных побочных реакций в месте введения препарата Дарбинес экстравазально. Однако необходимо избегать случайного внесосудистого введения препарата.

Инструкции по растворению и разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к флударабину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Нарушение функции почек (клиренс 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

наблюдалась 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.

Контрацепция

Фертильные женщины и мужчины должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения и не менее 6 месяцев после окончания терапии.

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 препарата Дарбинес противопоказано во время беременности.

Лактация

Не следует начинать грудное вскармливание во время терапии препаратом Дарбинес. При необходимости применения препарата, 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 утомляемость, слабость, нарушения зрения, спутанность сознания, возбуждение могут отрицательно влиять на способность управлять автомобилем и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенными нежелательными реакциями при лечении флударабином являются угнетение функции костного мозга (с такими проявлениями, как нейтропения, тромбоцитопения и анемия), инфекции (в частности, пневмония), лихорадка, тошнота, рвота и диарея. Также часто отмечаются такие нежелательные реакции, как утомляемость, слабость, стоматит, недомогание, анорексия, отеки, озноб, периферическая нейропатия, нарушения зрения и кожные высыпания. Были отмечены случаи развития тяжелых оппортунистических инфекций у пациентов, получающих флударабин. Иногда следствием таких нежелательных реакций был летальный исход.

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-органниый класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
<i>Инфекции и инвазии</i>	Инфекции/оппорту нистические инфекции (например, реактивация латентных вирусных инфекций, в том числе вызванных вирусом Herpes zoster, вирусом Эпштейна-Барр, а также прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопати я), пневмония			Лимфопролиферат ивные нарушения (связанные с вирусом Эпштейна-Барр)
<i>Доброкачествен ные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>		Миеلودиспласти ческий синдром и острый миелолейкоз (главным образом, связанные с предварительны м, сопутствующим или последующим лечением алкилирующими средствами, ингибиторами топоизомеразы или лучевой терапией)		
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Нейтропения, тромбоцитопения и анемия	Миелосупрессия		
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			Аутоиммунн ые нарушения (включая аутоиммунну ю гемолитическ ую анемию, тромбоцитопе ническую пурпуру, пемфигус, синдром Эванса,	

			приобретенную ю гемофилию)	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		Анорексия	Синдром лизиса опухоли (в результате лизиса может развиваться гиперурикемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гематурия, уратная кристаллурия и почечная недостаточность)	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		Периферическая нейропатия	Спутанность сознания	Ажитация, судороги, кома
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		Нарушения зрения		Неврит зрительного нерва, нейропатия зрительного нерва, слепота
<i>Нарушения со стороны сердца</i>				Сердечная недостаточность, аритмия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			Желудочно-кишечное кровотечение	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Кашель		Легочная токсичность (включая одышку, легочный фиброз, пневмонит)	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Тошнота, рвота, диарея	Стоматит	Отклонение от нормы показателей активности ферментов поджелудочной железы	
<i>Нарушения со стороны печени и</i>			Отклонение от нормы показателей	

<i>желчевыводящих путей</i>			активности ферментов печени	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		Кожная сыпь		Рак кожи, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Повышение температуры тела, повышенная утомляемость, слабость	Озноб, недомогание, отеки, мукозиты		

В пострегистрационном периоде были выявлены следующие нежелательные реакции:

- *Нарушения со стороны нервной системы:* частота неизвестна – лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ) (см. разделы 4.4).
- *Нарушения со стороны сосудов:* частота неизвестна – кровотечения (включая церебральное кровотечение, легочное кровотечение, геморрагический цистит).

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

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Интернет – сайт: www.roszdravnadzor.ru

Республика Казахстан

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

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

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

<https://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

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

Министерство здравоохранения Республики Беларусь «Республиканский центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375-17-299-55-14 (приемная)

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

Кыргызская Республика

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

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: 0800 800 26 26 15

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

www.pharm.kg

Республика Армения

Адрес: 0051, Ереван, пр. Комитаса 49/4

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

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

Факс: (+374 10) 23 21 18

Электронная почта: vigilance@pharm.am

<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/квардрепарез, мышечную спастичность и недержание, необратимые изменения в центральной нервной системе, включающие слепоту, кому и смерть. Применение 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

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.

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. Связывание с белками плазмы крови незначительное.

2-фтор-ара-А выводится преимущественно почками.

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 была значительно выше, чем его максимальная концентрация в плазме, что указывает на кумуляцию вещества в опухолевых клетках. Период полувыведения 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней составляет в среднем от 15 до 23 ч.

После однократной внутривенной инфузии пациентам с ХЛЛ 2-фтор-ара-АМФ в дозе 25 мг/м^2 в течение 30 мин максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови 2-фтор-ара-А составляет $3,5\text{-}3,7 \text{ мкмоль/л}$ и достигается к окончанию инфузии. Определения соответствующего уровня 2-фтор-ара-А после пяти введений препарата показали умеренную кумуляцию со средней величиной C_{max} , равной $4,4\text{-}4,8 \text{ мкмоль/л}$ к моменту окончания инфузии. В течение 5-дневного лечения уровни 2-фтор-ара-А в плазме крови увеличивались в 2 раза. При этом кумуляция 2-фтор-ара-А после нескольких циклов терапии может быть незначительной. После окончания инфузии наблюдается трехфазное снижение концентрации с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) начальной фазы 5 мин, $T_{1/2}$ промежуточной фазы 1-2 и $T_{1/2}$ терминальной фазы – около 20 ч. Изучение фармакокинетики 2-фтор-ара-А показало, что в среднем общий плазменный клиренс составляет $79 \pm 40 \text{ мл/мин/м}^2$ ($2,4 \pm 1,2 \text{ мл/мин/кг}$), а средний объем распределения – $83 \pm 55 \text{ л/м}^2$ ($2,4 \pm 1,61 \text{ л/кг}$). Полученные данные указывают на высокую индивидуальную вариабельность. После в/в введения концентрация 2-фтор-ара-А в плазме крови и площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) увеличиваются в линейной зависимости от дозы, тогда как $T_{1/2}$, плазменный клиренс и объемы распределения остаются постоянными вне зависимости от дозы. 2-фтор-ара-А выводится преимущественно почками (40-60 % введенной внутривенно дозы). У пациентов со сниженной функцией почек наблюдалось уменьшение общего клиренса препарата, что указывает на необходимость снижения дозы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Натрия гидроксид

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

Препарат не содержит противомикробных консервантов. Поэтому с микробиологической точки зрения раствор следует использовать немедленно после приготовления. Если его не использовали сразу после приготовления, то ответственность за сроки и условия хранения несет пользователь. Хранить приготовленный раствор 24 ч при температуре 2-8 °С или 8 ч при комнатной температуре.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения после приготовления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мг флударабина фосфата в стеклянный флакон (тип I, USP/EP), укупоренный бромбутиловой пробкой и обкатанный алюминиевым колпачком типа «flip off». На флакон наклеивают этикетку.

По 1, 3 или 5 флаконов вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

По 25, 35 или 50 флаконов вместе с равным количеством листов-вкладышей в коробку из картона (для стационаров). На коробку наклеивают этикетку.

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. Следует избегать вдыхания препарата. Рекомендуется использование защитных очков и латексных перчаток, чтобы избежать контакта в случае повреждения флакона или другой случайной потери препарата. В случае попадания раствора на кожу или слизистые оболочки эти участки следует тщательно промыть водой с мылом. В случае попадания в глаза следует тщательно промыть глаза большим количеством воды.

Беременным женщинам работать с флударабином запрещено.

Содержимое каждого флакона следует растворить в 2 мл воды для инъекций. В 1 мл приготовленного раствора содержится 25 мг флударабина (в виде фосфата).

Требуемую дозу, рассчитанную исходя из поверхности тела пациента, набирают в шприц. Затем эту дозу разводят в 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят внутривенно болюсно.

Альтернативно, для внутривенной инфузии, требуемую дозу, набранную в шприц, разводят в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно примерно в течение 30 мин.

Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

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

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>.