

**Листок-вкладыш – информация для пациента**  
**Дарбинес, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора**  
**для внутривенного введения**

Действующее вещество: флударабин

**Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.**

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу или медицинской сестре.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу или медицинской сестре. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе, не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

**Содержание листка-вкладыша**

1. Что из себя представляет препарат Дарбинес, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата Дарбинес.
3. Применение препарата Дарбинес.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Дарбинес.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

**1. Что из себя представляет препарат Дарбинес, и для чего его применяют.**

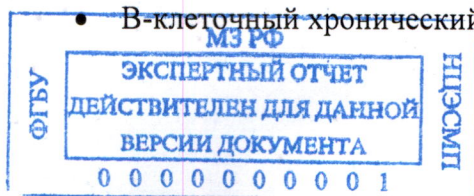
Препарат Дарбинес содержит действующее вещество флударабин и является противоопухолевым лекарственным средством группы антиметаболитов.

В организме человека флударабин превращается в производное вещество (метаболит), которое останавливает размножение раковых клеток.

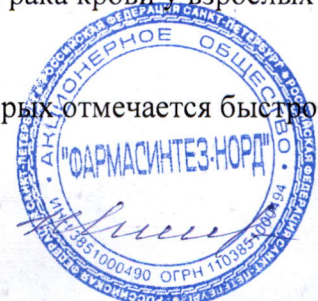
**Показания к применению**

Препарат Дарбинес применяется для лечения следующих видов рака крови у взрослых старше 18 лет:

- В-клеточный хронический лимфолейкоз у пациентов, у которых отмечается быстрое



1 3 3 6 3 1



развитие (прогрессирование) заболевания.

- В-клеточный хронический лимфолейкоз у пациентов, которые невосприимчивы к лечению алкилирующими препаратами, или у которых отмечается быстрое развитие (прогрессирование) заболевания во время или после применения алкилирующих препаратов.
- Неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности у пациентов, которые невосприимчивы к лечению алкилирующими препаратами, или у которых отмечается быстрое развитие (прогрессирование) заболевания во время или после применения алкилирующих препаратов.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

## **2. О чем следует знать перед применением препарата Дарбинес.**

### **Противопоказания**

#### **Не принимайте препарат Дарбинес:**

- Если у Вас аллергия на флударабин и/или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- Если у Вас есть нарушение функции почек с клиренсом креатинина  $< 30$  мл/мин;
- Если у Вас есть декомпенсированная гемолитическая анемия (усиленное разрушение клеток крови – эритроцитов, проявляется в виде желтухи лимонного цвета);
- Если Вы беременны;
- Если Вы кормите грудью.

Если что-либо из вышеперечисленного Вас касается, перед началом применения данного препарата следует проконсультироваться с лечащим врачом.

### **Особые указания и меры предосторожности**

Перед приемом препарата Дарбинес проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Врач назначит Вам периодические анализы крови для выявления снижения количества гемоглобина, эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в крови, будет контролировать содержание и клиренс креатинина в сыворотке крови, а также состояние нервной системы для выявления возможных неврологических расстройств.

#### **Токсическое влияние на нервную систему (нейротоксичность)**

При применении флударабина возможно возникновение таких состояний, как инфекционное поражение головного и спинного мозга с нарушением мозговых оболочек



(лейкоэнцефалопатия), токсическое повреждение белого вещества мозга (острая токсическая лейкоэнцефалопатия) или острое, быстро развивающееся и обычно обратимое заболевание нервной системы (синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии).

При возникновении у Вас таких симптомов, как головная боль, тошнота, рвота, судороги, нарушения зрения (такие как потеря зрения), нарушения чувствительности, изменение психического статуса (нарушенное мышление, заторможенность, сонливость), необходимо немедленно обратиться к лечащему врачу. Вам потребуется наблюдение медицинского персонала, а также магнитно-резонансная томография головного мозга.

При подтверждении диагноза лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатия или синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии, лечение препаратом Дарбинес будет прекращено навсегда.

#### Пациенты в ослабленном состоянии

Если Ваш организм находится в ослабленном состоянии, при применении флударабина возможно развитие инфекций.

Перед началом лечения сообщите Вашему лечащему врачу, если у Вас были тяжелые нарушения функции костного мозга (снижение количества тромбоцитов в крови (тромбоцитопения), снижение количества гемоглобина и эритроцитов в крови (анемия) и/или снижение количества гранулоцитов в крови (гранулоцитопения)), иммунодефицит или Вы перенесли серьезное инфекционное заболевание. Врач может назначить Вам профилактическое лечение для уменьшения риска развития инфекций во время применения флударабина.

#### Угнетение функции костного мозга (миелосупрессия)

В ходе лечения флударабином у Вас возможно тяжелое угнетение функции костного мозга, выраженное снижение количества гемоглобина и эритроцитов в крови (анемия), снижение количества тромбоцитов в крови (тромбоцитопения) и снижение количества нейтрофилов в крови (нейтропения). Поэтому применение флударабина требует тщательного контроля показателей крови.

#### Реакция «трансплантат против хозяина»

Реакция «трансплантат против хозяина» (иммунные клетки донора (трансплантат – переливаемая кровь) воспринимают обычные клетки тела реципиента (хозяина – кому переливают кровь) как инородные и атакуют их), возникающая в результате переливания крови, может наблюдаться у Вас после переливания необлученных компонентов крови в ходе лечения флударабином. При этом возможно развитие серьезных нежелательных

явлений. Поэтому, если Вы нуждаетесь в переливании крови и получаете или получали лечение флударабином, Вам должны переливать только облученные компоненты крови.

#### Рак кожи

Во время или после лечения флударабином у Вас могут ухудшиться или обостриться уже существующие опухолевые поражения кожи, а также развиваться новые злокачественные новообразования кожи. Если во время или после лечения флударабином Вы заметите какие-либо изменения кожи, сообщите Вашему лечащему врачу.

#### Синдром распада (лизиса) опухоли

Так как препарат Дарбинес вызывает гибель опухолевых клеток, при его применении возможно развитие так называемого синдрома распада (лизиса) опухоли. Этот синдром может проявляться ухудшением самочувствия, тошнотой, рвотой, нарушением сердечного ритма и изменениями уровня калия, кальция, мочевой кислоты и других веществ в крови. Врач будет наблюдать за Вашим состоянием и показателями крови и при необходимости назначит соответствующее лечение.

#### Аутоиммунные заболевания

Во время лечения флударабином возможно возникновение аутоиммунных заболеваний - нарушения работы иммунной системы (см. раздел 4). При аутоиммунном процессе Ваша иммунная система может атаковать здоровые клетки организма или эритроциты. Это состояние может быть опасно для жизни.

В случае развития аутоиммунного процесса врач отменит лечение флударабином и назначит переливание облученной крови и лечение гормональными противовоспалительными препаратами (глюкокортикостероидами).

#### Нарушения функции почек

Если у Вас есть нарушения функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-70 мл/мин), Вам периодически необходимо сдавать анализы для проверки функции почек. Лечение флударабином противопоказано, если Ваш клиренс креатинина < 30 мл/мин.

#### Лица пожилого возраста

Если Ваш возраст 65 лет и старше, необходимо контролировать клиренс креатинина для контроля функции почек до начала лечения.

#### Вакцинация

Во время и после окончания лечения флударабином следует избегать вакцинации живыми вакцинами (препараты из ослабленных либо генетически изменённых патогенных микроорганизмов, а также близкородственных микробов).

#### Дети и подростки



Не давайте препарат детям в возрасте до 18 лет вследствие риска неэффективности и вероятной небезопасности (безопасность и эффективность применения препарата Дарбинес у детей в возрасте до 18 лет не установлены).

### **Другие препараты и препарат Дарбинес**

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы применяете, недавно применяли или можете начать применять какие-либо другие препараты.

В частности, сообщите врачу, если Вы применяете какой-либо из перечисленных ниже препаратов:

- пентостатин, используемый для лечения хронического лимфолейкоза. Прием флударабина вместе с пентостатином может привести к смертельному исходу из-за высокой легочной токсичности.
- дипиридамол и другие препараты, используемые для снижения объединения (агрегации) тромбоцитов. Данные препараты могут снизить эффективность лечения препаратом Дарбинес.
- цитарабин, используемый для лечения хронического лимфолейкоза.

### **Беременность и грудное вскармливание**

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

#### Беременность

Применение препарата Дарбинес противопоказано при беременности. Не применяйте препарат Дарбинес, если Вы беременны.

#### Грудное вскармливание

Использование препарата Дарбинес противопоказано в период грудного вскармливания. На время лечения препаратом следует прекратить кормление грудью.

#### Контрацепция

Мужчины и женщины должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения и не менее 6 месяцев после него.

### **Управление транспортными средствами и работа с механизмами**

Во время лечения препаратом Дарбинес возможны повышенная утомляемость, слабость, нарушения зрения, спутанность сознания, возбуждение, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами. При возникновении этих симптомов рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и занятий другими

потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **3. Применение препарата Дарбинес.**

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача.

При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Доза, которую Вы должны принять, зависит от площади Вашего тела. Она измеряется в метрах квадратных ( $m^2$ ) и рассчитывается врачом исходя из Вашего роста и веса.

#### **Рекомендуемая доза:**

Рекомендуемая доза флударабина фосфата составляет 25 мг/ $m^2$  поверхности тела ежедневно.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Имеются ограниченные данные по применению флударабина у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет). Если Вы относитесь к данной категории пациентов, препарат следует применять с осторожностью.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Если у Вас нарушена функция почек, то врач может назначить Вам более низкую дозу. При клиренсе креатинина от 30 до 70 мл/мин необходимо уменьшить дозу на 50 % и проводить тщательный контроль показателей крови для оценки токсичности.

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. Если Вы относитесь к данной категории пациентов, препарат следует применять с осторожностью.

#### **Путь и (или) способ введения**

Препарат Вам будут вводить только внутривенно болюсно (быстрое введение препарата в течение 3-6 минут) или в виде инфузии (медленное введение препарата) в течение 30 минут. Не было сообщений о возникновении выраженных локальных побочных реакций при введении препарата Дарбинес экстравазально (в ткани, окружающие вену). Однако необходимо избегать случайного внесосудистого введения препарата.

#### **Продолжительность терапии**

Применяйте назначенную врачом дозу 1 раз в день в течение 5 дней подряд.



Такой 5-дневный курс лечения будет повторяться каждые 28 дней до тех пор, пока врач не решит, что необходимый эффект достигнут.

Продолжительность лечения зависит от его эффективности и переносимости.

#### *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 проводится до достижения максимального ответа (полного или частичного исчезновения симптомов (ремиссии)). После достижения наибольшего эффекта будет рассмотрена необходимость проведения двух циклов лечения для закрепления достигнутого эффекта. По данным клинических испытаний, при неходжкинской лимфоме низкой степени злокачественности, большинство пациентов получило не более 8 циклов лечения.

Вы будете сдавать лабораторные анализы после каждого курса лечения. Ваша индивидуальная доза будет тщательно корректироваться в зависимости от количества клеток крови и реакции на лечение. Если количество клеток крови слишком низкое, следующий цикл лечения может быть отложен на срок до двух недель, либо может быть уменьшена доза препарата. Доза также может быть уменьшена, если возникнут нежелательные реакции.

#### **Если Вы применили препарат Дарбинес больше, чем следовало**

При применении в дозах, превышающих рекомендуемые, флударабин вызывает развитие лейкоэнцефалопатии, острой токсической лейкоэнцефалопатии или синдрома обратимой задней энцефалопатии.

Сообщалось, что передозировка флударабина может привести к необратимым изменениям в центральной нервной системе, включающие слепоту, кому и смерть.

Так как специфический антидот неизвестен, лечение заключается в прекращении введения препарата и проведении поддерживающей терапии.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу или медицинской сестре.

#### **Если Вы прекратили применение препарата Дарбинес**

Не прекращайте прием препарата Дарбинес без консультации врача.

Врач может принять решение о прекращении лечения препаратом Дарбинес, если нежелательные реакции становятся слишком серьезными.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

#### **4. Возможные нежелательные реакции.**

Подобно всем лекарственным препаратам, препарат Дарбинес может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

**При появлении следующих серьезных нежелательных реакций немедленно сообщите о них лечащему врачу:**

**Очень часто - могут возникать у более чем 1 человека из 10:**

- Инфекции, возникающие вследствие снижения функции иммунной системы, например, возобновление неактивных вирусных инфекций, в том числе вызванных вирусом опоясывающего герпеса (Herpes zoster), вирусом Эпштейна-Барр, а также разрушение оболочек головного мозга (прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия);
- Кашель, боль в груди, затруднение дыхания (возможные симптомы инфекции легких);
- Синяки, сильное кровотечение, развитие инфекций (возможные симптомы снижения количества нейтрофилов, тромбоцитов и гемоглобина в крови).

**Нечасто - могут возникать не более чем у 1 человека из 100:**

- Ухудшение самочувствия, тошнота, рвота, боль в пояснице, темный цвет мочи (возможные симптомы синдрома распада (лизиса) опухоли) (см. раздел 2, подраздел «Особые указания и меры предосторожности»).

**Редко - могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000:**

- Покраснение, воспаление, образование сыпи и пузырей на коже и/или слизистой оболочке (возможные симптомы таких тяжелых аллергических реакций, как синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона) (см. раздел 2, подраздел «Особые указания и меры предосторожности»);
- Учащенное сердцебиение, боль в груди (возможные симптомы сердечной недостаточности), нарушение сердечного ритма (аритмия).

***Ниже перечислены другие нежелательные реакции, которые могут возникать при применении препарата Дарбинес:***

***Очень часто - могут возникать у более чем 1 человека из 10:***

- Снижение количества нейтрофилов в крови (нейтропения), снижение количества тромбоцитов в крови (тромбоцитопения), снижение количества гемоглобина в крови (анемия);
- Кашель;
- Тошнота, рвота, диарея;



- Повышение температуры тела, повышенная утомляемость, слабость.

***Часто - могут возникать не более чем у 1 человека из 10:***

- Другие онкологические заболевания крови (миелодиспластический синдром, острый миелолейкоз). Как правило, при лечении этих заболеваний Вы можете получать другие онкологические препараты (алкилирующие средства, ингибиторы топоизомеразы) или лучевую терапию;
- Угнетение функции костного мозга (миелосупрессия);
- Выраженное снижение аппетита с быстрой потерей веса (анорексия);
- Онемение или слабость в конечностях (периферическая нейропатия);
- Нарушения зрения;
- Воспаление слизистой оболочки полости рта (стоматит);
- Кожная сыпь;
- Озноб, недомогание, отеки, воспаление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (мукозиты).

***Нечасто - могут возникать не более чем у 1 человека из 100:***

- Аутоиммунные нарушения (см. раздел 2, подраздел «Особые указания и меры предосторожности»);
- Спутанность сознания;
- Желудочно-кишечное кровотечение;
- Токсическое повреждение легких (включая одышку, рубцевание в легких (фиброз легких), воспаление легких (пневмонит));
- Отклонение от нормы показателей активности ферментов поджелудочной железы;
- Отклонение от нормы показателей активности ферментов печени.

***Редко - могут возникать не более чем у 1 человека из 1000:***

- Нарушения со стороны лимфатической системы, связанные с вирусом Эпштейн-Барр;
- Двигательное беспокойство с постоянным возбуждением (ажитация), судороги, кома;
- Воспаление или повреждение зрительного нерва (неврит или нейропатия зрительного нерва), слепота;
- Сердечная недостаточность, нерегулярный сердечный ритм (аритмия);
- Рак кожи.

***Частота неизвестна – исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно***

- Лейкоэнцефалопатия, острая токсическая лейкоэнцефалопатии или синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (см. раздел 2, подраздел «Особые указания и меры предосторожности»).

- Кровотечения (включая мозговое кровотечение, легочное кровотечение, геморрагический цистит).

#### **Сообщение о нежелательных реакциях**

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в данном листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через систему сообщений государств - членов Евразийского экономического союза (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

*Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

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

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru)

Интернет-сайт: [www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)

#### **5. Хранение препарата Дарбинес.**

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на упаковке после слов «Годен до:».

Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

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

#### Срок годности (срок хранения) приготовленного раствора

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.

Не выбрасывайте препарат в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожить) препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

#### **6. Содержимое упаковки и прочие сведения.**

**Препарат Дарбинес содержит**



Действующим веществом является: флударабин

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

Каждый флакон содержит 50 мг флударабина (в виде фосфата)

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

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: маннитол, натрия гидроксид.

#### **Внешний вид препарата Дарбинес и содержимое упаковки**

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

Пористая масса или порошок белого или почти белого цвета

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 листков-вкладышей в коробку из картона (для стационаров). На коробку наклеивают этикетку.

#### **Держатель регистрационного удостоверения и производитель**

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

Юридический адрес: 194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н

Тел.: +7(812) 240-45-15

Адрес производственной площадки: 194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, лит. А

Адрес электронной почты: [info-psn@pharmasyntez.com](mailto:info-psn@pharmasyntez.com)

За любой информацией о препарате, а также в случае возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения или держателю регистрационного удостоверения

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н

Тел.: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: [info-psn@pharmasyntez.com](mailto:info-psn@pharmasyntez.com)

**Листок-вкладыш пересмотрен**

-----  
(линия отрыва или отреза)

**Следующие сведения предназначены исключительно для медицинских работников:**

Средства предосторожности при обращении 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.

Приготовление раствора для внутривенного введения

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

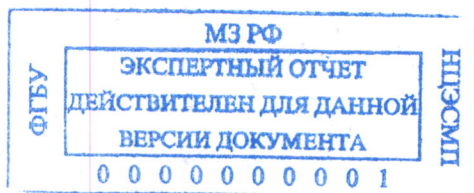
Требуемую дозу, рассчитанную исходя из поверхности тела пациента, набирают в шприц. Затем эту дозу разводят в 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят внутривенно болюсно.

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.

Способ применения

Препарат следует вводить только внутривенно болюсно или в виде инфузии в течение 30 минут. Не было сообщений о возникновении выраженных локальных побочных реакций при введении препарата Дарбинес экстравазально (в ткани, окружающие вену). Однако необходимо избегать случайного внесосудистого введения препарата.



133631