

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЦИТАРАБИН-ЛЭНС®

Торговое название препарата: Цитарабин-ЛЭНС®

Международное непатентованное название: Цитарабин (Cytarabine)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций

Состав

1 флакон содержит:

активное вещество: цитарабин в пересчете на сухое вещество – 100 мг;

вспомогательное вещество: повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский) – 5 мг.

Описание: пористая масса белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит.

Код АТХ: L01BC01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Цитарабин относится к группе антиметаболитов пиримидинового обмена и является S-фазоспецифичным препаратом. Тормозит синтез ДНК в клетке. Антилейкемическую активность препарат приобретает в результате фосфорилирования в арабинозил цитозин трифосфат (Ара-ЦТФ), который конкурентно ингибирует ДНК-полимеразу. Кроме того, имеются данные, что синтез ДНК ингибируется также за счет встраивания цитарабина в ДНК и РНК.

Известно несколько механизмов развития резистентности к цитарабину: ингибирование мембранного транспорта, дефицит фосфорилирующих ферментов, повышенная активность инактивирующих ферментов, сниженное сродство ДНК-полимеразы или повышенный пул дезокси-ЦТФ. Цитотоксическое действие достигается при создании постоянных, высоких внутриклеточных концентраций Ара-ЦТФ.

Фармакокинетика

После внутривенного введения цитарабин быстро и почти полностью превращается в неактивный урацил-метаболит Ара-У, под действием цитидиндезаминазы в печени и в

других тканях. Период полувыведения в начальной фазе составляет 10 мин, в конечной – примерно 1-3 часа. Поскольку активность дезаминазы в ЦНС минимальна, выведение цитарабина из спинномозговой жидкости происходит медленно, и при этом период его полувыведения составляет 2-11 часов. При непрерывных внутривенных инфузиях цитарабина в обычных дозах (100-200 мг/м² поверхности тела) достигаются концентрации, равные 0,04-0,6 мкмоль/л. При подкожном введении максимальная концентрация в плазме достигается в течение 20-60 минут. Затем происходит двухфазное снижение концентрации. Незначительная часть цитарабина подвергается фосфорилированию под действием киназ на внутриклеточном уровне, в результате чего образуется активный метаболит Ара-ЦТФ. Связь с белками плазмы составляет 15 %. Цитарабин проникает через гематоэнцефалический барьер. После непрерывной инфузии в спинномозговой жидкости достигается концентрация, равная 10-40 % от концентрации в плазме. После введения обычных или высоких доз только 4-10 % от введенной дозы выводится почками в неизменном виде. В первые 24 часа 71-96 % введенного препарата обнаруживается в моче в форме Ара-У.

Показания

- острый нелимфобластный и/или лимфобластный лейкоз (для индукции ремиссии, а также в качестве поддерживающей терапии);
- профилактика и лечение нейролейкоза (интратекальное введение как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами);
- лечение неходжкинских лимфом;
- лечение бластных кризов при хроническом миелолейкозе.

Высокодозная цитарабиновая терапия:

- рефрактерные к терапии неходжкинские лимфомы;
- рефрактерный к терапии острый нелимфобластный и/или лимфобластный лейкоз, а также варианты с неблагоприятным прогнозом;
- рецидивы острых лейкозов;
- вторичные лейкозы после предшествующей химиотерапии и/или лучевой терапии;
- манифестный лейкоз после трансформации прелейкозов;
- острый нелимфобластный лейкоз у пациентов в возрасте моложе 60 лет (для консолидации ремиссии);
- бластные кризы при хроническом миелолейкозе.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к цитарабину и другим компонентам препарата;
- беременность и период кормления грудью.

С осторожностью: печеночная и/или почечная недостаточность (в связи с повышением риска развития нейротоксичности особенно при проведении высокодозной терапии). Лекарственно-индуцированное угнетение кроветворения, инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, острые инфекционные заболевания вирусной (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай), грибковой или бактериальной природы (риск возникновения тяжелых осложнений и генерализации процесса), заболевания, при которых существует повышенный риск развития гиперурикемии (подагра или уратный нефролитиаз).

Способ применения и дозы

Схема и метод применения варьируют при использовании разных режимов химиотерапии.

Перед назначением препарата рекомендуется обратиться к специальной литературе.

Цитарабин можно вводить внутривенно струйно или капельно, подкожно (обычно применяется только при проведении терапии, направленной на поддержание ремиссии), а также интратекально.

Средняя суточная доза - 100-200 мг/м². Больные пожилого возраста или с пониженными резервами кроветворения - 50-70 мг/м².

Индукция ремиссии при острых лейкозах: в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами - по 100 мг/м²/сутки в виде непрерывной внутривенной инфузии, в течение 7 дней или 100 мг/м² в/в каждые 12 часов 7 дней подряд. Всего проводят 4-7 лечебных курсов. Интервалы между курсами - не менее 14 дней.

Высокодозная терапия: терапия высокими дозами при лечении лейкозов с плохим прогнозом, а также рефрактерных лейкозов и рецидивов, проводится с использованием цитарабина в дозе 2-3 г/м² поверхности тела в виде внутривенной инфузии продолжительностью 1-3 часа, с 12-часовым интервалом, в течение 2-6 дней в виде монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

Инtrateкальная терапия: при остром лейкозе доза цитарабина составляет 5-75 мг/м². Частота введения может колебаться от одного раза в день в течение 4 дней до одного раза в 4 дня. Наиболее часто цитарабин назначают по 30 мг/м² поверхности тела каждые 4 дня до нормализации показателей, за чем следует еще одно дополнительное введение. Однако, дозировка и интервалы между введениями доз зависят от клинической ситуации.

В связи с тем, что дозы и режим введения Цитарабина зависят от специально разработанных схем полихимиотерапии в каждом индивидуальном случае следует обращаться к специальной литературе.

При почечной и печеночной недостаточности нет необходимости снижать дозу препарата, если применяются обычные дозы. Если же проводится терапия высокими дозами, то при выборе дозы следует принимать во внимание повышенный риск осложнений со стороны ЦНС.

Приготовление раствора для инфузий: Цитарабин в необходимой дозе разбавляют в 0,9 % растворе натрия хлорида или в 5 % растворе декстрозы.

Концентрация цитарабина не должна превышать 100 мг/мл.

При проведении перфузии Цитарабин может применяться в неразбавленном виде.

При инtrateкальном, люмбальном и интравентрикулярном введении препарата Цитарабин, можно использовать оригинальный раствор. Рекомендуется сначала произвести отбор 5-8 мл спинномозговой жидкости, смещать ее с раствором для инъекций в шприце, а затем осуществить медленное обратное введение полученного раствора. Использование данного пути введения не сопряжено с риском системного токсического действия.

Меры предосторожности при применении

При обращении с препаратом и при его использовании следует соблюдать рекомендации, разработанные по порядку безопасного обращения с цитостатиками.

Индукционная и консолидирующая терапия с использованием препарата Цитарабин при острых лейкозах должна проводиться только в условиях стационара, под контролем опытных онкологов и при обеспечении тщательного наблюдения. Необходимо регулярно контролировать картину периферической крови (ежедневно при индукционной терапии), функцию костного мозга, печени и почек, а также уровень мочевой кислоты в сыворотке. При снижении тромбоцитов ниже 50 000 или

полиморфноядерных гранулоцитов ниже $1000/\text{мм}^3$, следует приостановить или модифицировать терапию. Количество форменных элементов в периферической крови может продолжать падать после отмены препарата и достигать минимального уровня через 12-24 дня. При наличии показаний можно возобновить терапию при появлении четких признаков восстановления кроветворения по результатам исследования костного мозга.

При проведении высокодозной терапии и интратекальной терапии нельзя использовать растворы, содержащие бензиловый спирт.

При проведении терапии высокими дозами следует осуществлять постоянный контроль функции ЦНС и легких.

При проведении высокодозной терапии и нарушении функции печени или почек может возрастать вероятность токсичности со стороны ЦНС. Пациентам с нарушенной функцией печени или почек препарат следует применять с осторожностью и, возможно, в сниженной дозе.

Больные, получающие высокие дозы Цитарабина, должны наблюдаться по поводу возможности развития нейропатии, поскольку для предотвращения возникновения необратимых неврологических нарушений, может потребоваться изменение доз или режима терапии. При появлении симптомов токсического влияния на ЦНС следует произвести специальную оценку рисков; такие же действия необходимы и при появлении первых симптомов аллергии.

Как и другие противоопухолевые препараты Цитарабин может приводить к развитию гиперурикемии вследствие быстрого распада опухолевых клеток. Рекомендуется проводить профилактику гиперурикемии у пациентов с высоким содержанием бластных клеток или с большими опухолевыми массами (например, при неходжкинских лимфомах).

Вакцинация пациентов, которым проводится терапия Цитарабином, должна проводиться крайне осторожно, после тщательной оценки гематологического статуса и с согласия врача, проводящего терапию цитарабином. Интервал между окончанием иммуносупрессивной терапии и вакцинацией зависит от вида иммуносупрессанта, основного заболевания и других факторов и варьирует от 3 месяцев до 1 года.

Цитарабин выводится из организма при гемодиализе. Поэтому пациентам, находящимся на диализе, не следует вводить Цитарабин непосредственно до и во время проведения диализа.

Женщинам и мужчинам во время лечения и в течение 6 месяцев после лечения следует применять надежные методы контрацепции.

Не следует допускать контакта препарата с кожей и слизистыми оболочками, особенно необходимо беречь глаза.

Передозировка

Хроническая передозировка может привести к тяжелой депрессии костного мозга, которая может сопровождаться массивным кровотечением, развитием опасных для жизни инфекций, а также проявлением нейротоксического действия. Поскольку для цитарабина нет эффективных антидотов, каждое введение препарата следует осуществлять очень осторожно. Если произошла передозировка, то необходимо проводить вспомогательные мероприятия (гемотрансфузия, антибиотикотерапия). В случае тяжелой передозировки, произошедшей во время интратекального введения, следует произвести повторные люмбальные пункции для обеспечения быстрого дренажа спинномозговой жидкости, возможно нейрохирургическое вмешательство с вентрикулолюмбальной перфузией. Цитарабин может выводиться при гемодиализе. Однако информация об эффективности гемодиализа при передозировке цитарабина отсутствует.

Побочное действие

Побочные реакции, вызванные цитарабином, зависят от дозировки, способа введения и длительности терапии.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия, мегалобластоз, ретикулоцитопения. Снижение числа лейкоцитов носит двухфазный характер, при этом первое максимальное снижение достигается к 7-9 дню. Затем следует кратковременный подъем с максимумом на 12 день. При втором и более глубоком снижении минимальное количество лейкоцитов отмечается в 15-24 дни. В последующие 10 дней количество лейкоцитов быстро возрастает. Снижение количества тромбоцитов становится заметным к 5 дню, минимум наступает между 12-15 днями. В последующие 10 дней отмечается быстрое увеличение количества тромбоцитов до исходного уровня. Степень тяжести этих реакций зависит от дозы и схемы введения.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, потеря аппетита, боли в животе, диарея, воспаление или изъязвление слизистой оболочки ЖКТ (полости рта и

прямой кишки, реже - пищевода). Тошнота и рвота наиболее часто возникают вслед за быстрым внутривенным введением. При применении высоких доз (2-3 г/м²) изъязвления ЖКТ могут носить тяжелый характер, возможно развитие некротического колита, некрозов тонкой кишки, кистозного пневматоза кишечника, приводящего к перитониту.

Со стороны печени и поджелудочной железы: нарушение функции печени, желтуха. При высокодозной терапии - нарушение функции печени с гипербилирубинемией, сепсис и абсцесс печени.

Сообщалось также об отдельных случаях развития тромбоза печеночных вен (синдром Бадда-Киари), а также панкреатита при проведении терапии высокими дозами цитарабина в комбинации с другими препаратами.

Со стороны нервной системы: неврит, нейротоксичность, головная боль, головокружение. Нарушения со стороны ЦНС в основном отмечаются при проведении терапии высокими дозами, при этом преимущественно выявляются расстройства функций головного мозга и мозжечка (нистагм, дизартрия, атаксия, спутанность сознания), включая изменения личности, сонливость, кому. Нарушения со стороны ЦНС обычно носят обратимый характер. Также сообщалось о случаях периферической моторной и сенсорной нейропатии и позднего прогрессирующего восходящего паралича. В отдельных случаях после интратекального введения препарата отмечались тошнота, рвота, головокружение и лихорадка. Эти жалобы могут также быть обусловлены люмбальной пункцией. Может также проявляться кумулятивная нейротоксичность, особенно при коротких интервалах между введениями доз. Были описаны отдельные случаи некротизирующей лейкоэнцефалопатии, а также параплегии и слепоты после интратекального введения цитарабина.

Со стороны опорно-двигательной системы: при применении в высоких дозах наблюдались миалгии и/или артралгии в области шеи и нижних конечностей. Описан также случай рабдомиолиза.

Со стороны органов чувств: конъюнктивит (фотофобия, жжение в глазах, выраженное слезотечение), кератит. При лечении высокими дозами могут возникнуть обратимые язвенный кератит и геморрагический конъюнктивит, расстройства зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем: транзиторная аритмия, кардиомиопатия (в т.ч. фатальная, при использовании цитарабина в высоких дозах в комбинации с циклофосфамидом), перикардит, боль в горле, одышка,

пневмония, диффузный интерстициальный пневмонит (средние дозы – 1 г/м²), прогрессирующий респираторный дистресс-синдром, приводящий к отеку легких и кардиомегалии с возможным смертельным исходом (высокие дозы цитарабина).

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек, задержка мочи, гиперурикемия или уратная нефропатия.

Со стороны кожи и кожных придатков: зуд, сыпь (пятнисто-папулезная и уртикарная), появление пигментных пятен на коже, изъязвление кожи, алопеция. Существуют редкие сообщения о тяжелой кожной сыпи, приводящей к десквамации.

Местные реакции: воспаление подкожной жировой клетчатки в месте инъекции.

Инфекционные осложнения: вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные или сапрофитные инфекции любой локализации (в т.ч. сепсис), обычно легкой или средней степени тяжести, но могут быть тяжелыми и иногда фатальными (их развитие обусловлено снижением иммунитета).

Цитарабиновый синдром: лихорадка, боли в мышцах, боли в костях, иногда боли в области грудной клетки, пятнисто-папулезная сыпь, конъюнктивит, недомогание. Эти симптомы обычно появляются через 6-12 часов после введения препарата. Установлено, что глюкокортикостероиды эффективны для лечения или предупреждения развития этого синдрома.

Прочие: лихорадка, тромбоз, аллергические реакции (в т.ч. анафилаксия, крапивница, отек), отдельные случаи развития синдрома неадекватной выработки антидиуретического гормона.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Не следует смешивать в одном шприце или капельнице с другими препаратами: фармацевтически несовместим с гепарином, инсулином, метотрексатом, 5-фторурацилом, оксациллином, бензилпенициллином, метилпреднизолоном.

Совместное применение с другими противоопухолевыми миелосупрессивными препаратами или лучевой терапией усиливает цитотоксическую, а также иммунодепрессивную активность этих препаратов.

При применении полихимиотерапии с включением цитарабина было отмечено обратимое снижение равновесной плазменной концентрации дигоксина (за счет снижения всасывания - нарушение всасывания из-за токсического воздействия на слизистую кишечника), а также уменьшение почечной экскреции гликозида.

Альтернативой для таких больных может считаться применение дигитоксина, равновесная плазменная концентрация, которого не меняется.

Проведенные *in vitro* исследования взаимодействия между гентамицином и цитарабином выявили существование антагонизма, вследствие которого возможно снижение чувствительности штаммов *K. pneumoniae* к гентамицину.

Возможно снижение эффективности фторцитозина при одновременном применении.

Иммунодепрессанты (азатиоприн, хлорамбуцил, глюкокортикостероиды, циклофосфамид, циклоспорин, меркаптопурин, такролимус) повышают риск развития инфекционных осложнений.

Убитые вирусные вакцины - вследствие подавления нормальных механизмов защиты цитарабином возможно снижение образования антител.

Живые вирусные вакцины - вследствие подавления нормальных механизмов защиты цитарабином возможно потенцирование репликации вируса, усиление побочных эффектов, снижение образования антител.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

Во время терапии цитарабином и как минимум в течение 6 месяцев после ее окончания следует использовать надежные методы контрацепции.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данные о влиянии терапии Цитарабином на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами отсутствуют, однако, поскольку во время проведения терапии препаратом Цитарабин могут возникнуть тошнота и рвота, это может косвенно отразиться на способности к управлению автомобилем и на работе с механизмами. Поэтому следует внимательно относиться к действию препарата в указанных выше ситуациях.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 100 мг.

По 100 мг активного вещества в стеклянные флаконы бесцветного стекла, герметично закупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиевыми или алюмо-пластиковыми.

По 1 флакону с инструкцией по применению в пачку из картона.

По 5, 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

По 35, 50, 85 или 100 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробку из картона (для стационаров).

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 8 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел.: (49243) 7-17-53