

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА **(информация для специалистов)**

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цитарабин, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 1000 мг.

Международное непатентованное наименование
Cytarabine.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждый флакон содержит действующее вещество: цитарабин – 1000 мг.

Список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

Пористая масса белого цвета, имеющая форму таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- Достижение и поддержание ремиссии при острых нелимфобластных лейкозах у взрослых и детей.
- Лечение других видов лейкозов, таких как острый лимфоцитарный лейкоз, хронический миелобластный лейкоз (бластный криз).
- Профилактика или лечение лейкозного менингита интратекально в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами (метотрексат, гидрокортизон).
- Комплексное лечение неходжкинских лимфом (высокой степени злокачественности) у взрослых.

Цитарабин применяется отдельно или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

До начала проведения лечения врачу следует обратиться к современным рекомендациям, имеющимся в литературе, и действующим протоколам лечения.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Взрослые

1. Индукция ремиссии

а) Длительное применение

Рекомендуемая суточная доза составляет 2 мг/кг массы тела в сутки в течение 10 дней.

Количественный анализ крови следует проводить ежедневно. После 10 дней терапии, в случае отсутствия терапевтического эффекта и признаков токсичности дозу можно увеличить до 4 мг/кг массы тела в сутки. Применение такой дозы можно продолжать до появления терапевтического ответа или признаков токсичности. В условиях применения вышеприведенной дозы токсические симптомы наблюдаются почти у всех пациентов. В качестве альтернативы дозу 0,5-1 мг/кг массы тела в сутки можно вводить путем инфузии в течение 1-24 часов в течение 10 дней, а затем дозу можно увеличить до 2 мг/кг массы тела в сутки и применять до появления признаков токсичности или до достижения ремиссии. Результаты инфузий в течение одного часа были удовлетворительными у большинства пациентов.

б) Прерывистая терапия

Цитарабин вводят внутривенно в течение 5 дней подряд в дозах 3-5 мг/кг массы тела в сутки. Лечение повторяют после перерыва, длящегося от 2 до 9 дней. Такой режим лечения следует продолжать до появления признаков токсичности или достижения ремиссии.

Появление признаков восстановления костного мозга можно ожидать через 7-64 дней (в среднем 28 дней). Стандартную дозу можно постепенно увеличить, если нет признаков токсичности и не наблюдается ремиссия в условиях стандартного режима дозирования.

В качестве монотерапии для индукции ремиссий у пациентов с острым лейкозом цитарабин вводили в дозах 200 мг/м² путем непрерывной внутривенной инфузии в течение пяти дней с интервалом примерно в 2 недели.

2. Поддерживающая терапия

Ремиссию, которая была достигнута с применением цитарабина и/или других лекарственных препаратов, можно поддерживать, применяя 1-2 внутривенных или подкожных введения цитарабина в неделю в дозе 1 мг/кг массы тела.

3. Интратекальное применение при лейкозных менингитах

Применение препарата Цитарабин в виде монотерапии путем интратекального введения или в комбинации с метотрексатом (15 мг/м²) и гидрокортизоном (15 мг/м²) зависит от конкретного случая (фокальное поражение центральной нервной системы при лейкозе может не отвечать на интратекальное лечение цитарабином, поэтому применение лучевой терапии является более целесообразным).

Дозы цитарабина, применяемые при монотерапии с интратекальным введением, находятся в пределах от 5 до 75 мг/м² и обычно составляют 30 мг/м² 3 раза в неделю, пока показатели спинномозговой жидкости не достигнут нормы (с последующим дополнительным лечением).

Дозировка зависит от типа и тяжести неврологической симптоматики, а также от эффективности предшествующей терапии.

4. Лечение высокими дозами

При химиотерапии высокими дозами цитарабин вводят из расчета 2-3 г/м² поверхности тела путем инфузии продолжительностью 1-3 часа каждые 12 часов в течение 1-6 дней. Не следует превышать общую терапевтическую дозу 36 г/м².

Химиотерапия высокими дозами должна проводиться с особой осторожностью только медицинским персоналом, который имеет опыт такого лечения.

Суммарная переносимая доза может быть выше, если пациенты получают цитарабин путем быстрых инъекций, а не медленных инфузий. Четких клинических преимуществ любого из этих способов не обнаружено.

При проведении данного вида лечения, как правило, используются более высокие концентрации цитарабина в одной дозе (например, лекарственный препарат Цитарабин лиофилизат для приготовления раствора, 1000 мг во флаконе).

При ежедневных инфузиях или инъекциях практически у всех пациентов отмечаются миелосупрессия, анемия и тромбоцитопения. Миелосупрессия носит двухфазный характер с максимальным снижением на 7-9 и 15-24 дни. Появление признаков восстановления костного мозга можно ожидать через 7-64 (в среднем 28) дней.

Дети

Переносимость более высоких доз цитарабина у детей лучше, чем у взрослых; там, где указан диапазон доз, следует рассмотреть более высокие дозы.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

В случае печеночной или почечной недостаточности цитарабин следует назначать с осторожностью и в меньших дозах (см. раздел 4.4).

Цитарабин может выводиться с помощью диализа. Поэтому цитарабин не следует вводить непосредственно до или после диализа.

Пациенты пожилого возраста

Нет данных о необходимости снижения дозы. Пациенты пожилого возраста хуже переносят токсические побочные эффекты, поэтому следует усилить контроль за их состоянием из-за возможного развития лейкопении, тромбоцитопении и анемии.

При необходимости следует назначить поддерживающее лечение. Лечение высокими дозами пациентов в возрасте от 60 лет и старше следует проводить в условиях оценки соотношения риска и ожидаемой пользы.

Способ применения

Цитарабин можно вводить путем инфузии или инъекции, подкожно, внутривенно или интратекально. Подкожно разрешается вводить только раствор для инъекций с концентрацией 20 мг/мл. Стандартная доза для подкожного применения составляет 20-100 мг/м² в зависимости от показаний и режима дозирования.

Для интратекального введения лекарственного препарата и при лечении высокими дозами, а также при лечении детей до 3 лет, запрещается использовать растворы, содержащие бензиловый спирт.

Информация о приготовлении раствора препарата приведена в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому вспомогательному веществу, указанному в разделе 6.1;
- анемия, лейкопения и тромбоцитопения незлокачественной этиологии (например, аплазия костного мозга) при условии оценки риска и ожидаемой пользы;
- дегенеративные и токсические энцефалопатии, особенно после использования метотрексата или лучевой терапии;
- в период беременности применение цитарабина возможно только по строгим показаниям и при условии, что ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые меры безопасности

Поскольку цитарабин обладает токсическими свойствами, при работе с ним необходимо соблюдать следующие рекомендации:

- персонал должен обладать навыками разведения, введения лекарственного препарата и обращения с ним;
- беременным женщинам запрещено работать с лекарственным препаратом;
- персонал должен носить защитную одежду (очки, медицинские халаты, одноразовые перчатки и маски);
- для разведения раствора следует отвести специальный участок (желательно с ламинарным воздушным потоком);
- рабочая поверхность должна быть защищена поглощающей бумагой с пластмассовой основой одноразового использования;
- все материалы, которые использовали при разведении, введении лекарственного препарата или уборке (включая перчатки), необходимо утилизировать в соответствии с действующими требованиями;
- при случайном попадании на кожу или в глаза, пораженное место следует немедленно промыть большим количеством воды, водой с мылом или раствором бикарбоната натрия, а также обратиться за медицинской помощью;
- разлитый раствор необходимо смыть буферным раствором с pH 7-8 (например, фосфатно-буферным раствором).

Только врачи, имеющие опыт проведения противоопухолевой терапии, должны назначать лекарственный препарат Цитарабин. Перед назначением лекарственного препарата Цитарабин врач должен ознакомиться с приведенными ниже

рекомендациями и провести оценку соотношения потенциальной пользы для пациента и риска развития токсических явлений.

Основным токсическим эффектом препарата цитарабина является угнетение функции костного мозга. С осторожностью следует назначать лечение пациентам, уже страдающим угнетением костного мозга, вызванным предыдущим применением препаратов. Пациенты, получающие Цитарабин, должны находиться под строгим медицинским наблюдением и в ходе индукционной терапии должны ежедневно сдавать анализы крови на лейкоциты и тромбоциты. После того, как из периферической крови исчезнут бластные клетки, следует регулярно проводить исследования костного мозга.

В период терапии пациенты должны проходить лечение в лечебном учреждении, имеющем специальное медицинское оборудование для мониторингирования переносимости лекарственного препарата и для защиты и поддержания жизненных функций у пациентов, страдающих от лекарственной токсичности (гранулоцитопения, снижение защитных сил организма, геморрагия и тромбоцитопения).

Во время лечения сообщалось о возникновении анафилактической реакции, возникшей непосредственно после внутривенного введения, которая затем вызывала кардиопульмональный шок, требующий реанимационных мероприятий.

После лечения цитарабином в экспериментальных дозах сообщалось о возникновении тяжелых токсических реакций, иногда с летальным исходом, со стороны центральной нервной системы (ЦНС), желудочно-кишечного тракта и легких (отличающиеся от тех, которые возникают во время приема стандартных доз цитарабина). К таким реакциям относятся: обратимое повреждение роговицы; в большинстве случаев обратимые нарушения функции головного мозга и мозжечка, в том числе изменение личности, сонливость и кома, конвульсии; язвы желудочно-кишечного тракта с тяжелым течением, в том числе кистозный пневматоз кишечника, что приводит к перитониту; сепсис и абсцесс печени; отек легких.

В редких случаях сообщалось о неврологических эффектах, таких как квадриплегия и паралич, преимущественно связанных с интратекальным введением. Отдельные случаи были также зарегистрированы при введении высоких внутривенных доз во время комбинированных режимов химиотерапии.

Сообщалось о возникновении отсроченного прогрессирующего восходящего паралича, который приводил к летальному исходу, у детей с острым миелоцитарным лейкозом после интратекального введения цитарабина в стандартных дозах в комбинации с другими препаратами.

Канцерогенность и мутагенность цитарабина были доказаны в ходе исследований на животных. Подобное действие не может быть исключено при длительном применении лекарственного препарата Цитарабин у людей.

Как и другие цитотоксические препараты, Цитарабин может вызвать гиперурикемию вследствие быстрого разрушения неопластических клеток. Поэтому во время лечения следует регулярно проверять уровень мочевой кислоты в крови и при необходимости назначать поддерживающую терапию.

Необходимо проводить периодическую оценку функции почек и печени, а также костного мозга. Снижение доз не требуется у пациентов с нарушением функции почек. Печень нейтрализует значительную часть принятой дозы цитарабина. У пациентов со сниженной функцией печени рекомендуется применять лекарственный препарат с осторожностью, желательно в уменьшенных дозах. Если в результате подавления деятельности костного мозга из-за приема препарата число тромбоцитов стало меньше 50 000 или число полиморфноядерных гранулоцитов уменьшилось ниже 1000/мм³, необходимо рассмотреть возможность прерывания или изменения программы лечения. Количество форменных элементов периферической крови может продолжать снижаться и после окончания приема лекарственного препарата с наименьшим значением через 5-7 дней. Терапию рекомендовано начинать заново после того, как

появятся четкие признаки восстановления функции костного мозга. Не следует ждать до тех пор, пока будут получены нормальные показатели крови, чтобы возобновить терапию. Если лечение не возобновить до тех пор, как показатели крови вернутся к норме, болезнь может выйти из-под контроля.

С целью уменьшения тошноты и рвоты, возникающих на фоне быстрого в/в введения больших доз препарата и продолжающихся в течение нескольких часов после инъекции, рекомендовано вводить препарат путем длительных инфузий.

При применении Цитарабина в обычных дозах в сочетании с другими препаратами сообщалось о возникновении болей в животе (перитоните), колите с положительной реакцией на гваяковую пробу и сопутствующей нейтро- и тромбоцитопенией, при этом у пациентов наблюдался положительный ответ на консервативное лечение.

Также у пациентов, получающих Цитарабин в сочетании с другими препаратами, возможно развитие острого панкреатита.

Следует избегать одновременного переливания гранулоцитов, так как сообщалось о возникновении тяжелой дыхательной недостаточности.

Угнетение иммунитета/повышенная склонность к инфекциям

Введение живых или аттенуированных живых вакцин пациентам, иммунитет которых ослаблен вследствие приема химиотерапевтических лекарственных препаратов, в том числе цитарабина, может привести к развитию серьезных или смертельных инфекций. Пациентам, которые получают Цитарабин, следует избегать введения живых вакцин. Возможно введение инактивированных или убитых вакцин, однако ответ на такие вакцины может быть слабее.

Лечение высокими дозами

У взрослых пациентов с острым нелимфоцитарным лейкозом развилась периферическая моторная и сенсорная нейропатия после консолидации высокими дозами цитарабина, даунорубицина и аспарагиназы.

Пациентов, которые получают лечение высокими дозами лекарственного препарата Цитарабин, необходимо обследовать на наличие симптомов нейропатии, поскольку может потребоваться корректировка режима дозирования во избежание необратимых неврологических нарушений.

После лечения высокими дозами, сообщалось о возникновении тяжелых нарушений функции легких: острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и быстро прогрессирующего отека легких.

Сообщалось о случаях кардиомиопатии с последующей смертью после экспериментального применения высоких доз цитарабина и циклофосфида перед пересадкой костного мозга.

Риск нейротоксичности увеличивается при применении высоких доз цитарабина в сочетании с лучевой терапией, или у пациентов, которые ранее проходили лечение ЦНС путем интратекальной химиотерапии. При интратекальном введении, как и в случае любого другого интратекально вводимого препарата, следует проявлять осторожность, если лучевая терапия проводится во время или после лечения, так как общепризнанно, что это может усугубить токсичность лучевой терапии.

Дети

Безопасность применения препарата у младенцев не была установлена.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Сердечные гликозиды

Абсорбция таблеток дигоксина в желудочно-кишечном тракте может быть существенно снижена у пациентов при применении комбинированной химиотерапии (включая схемы, содержащие цитарабин), возможно, в результате временного повреждения слизистой оболочки кишечника, вызванного цитостатиками. У пациентов,

получавших бета-ацетилдигоксин и химиотерапию, включавшую винкристин и преднизон, наблюдалось обратимое снижение равновесной концентрации дигоксина в плазме крови и почечной экскреции гликозида независимо от приема цитарабина или прокарбазина. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что сопутствующее введение схем комбинированной химиотерапии, которые уменьшают всасывание дигоксина, существенно не влияет на степень всасывания дигитоксина в желудочно-кишечном тракте. Установлено, что концентрации дигитоксина в плазме не изменяются. Изменений в равновесной концентрации дигитоксина не обнаружено. Поэтому следует контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови пациентов, которые применяют подобные режимы комбинированной химиотерапии. Назначение дигитоксина таким пациентам может рассматриваться как альтернативное лечение.

Гентамицин

Исследования *in vitro* взаимодействия между гентамицином и цитарабином показали антагонистическое действие цитарабина на чувствительность к штаммам бактерий *K. pneumoniae*. Это исследование дает возможность предположить, что у пациентов, принимающих цитарабин и гентамицин для лечения инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, отсутствие быстрого терапевтического эффекта может свидетельствовать о необходимости повторной оценки антибактериальной терапии.

5-фторцитозин: клинические данные свидетельствуют о возможном снижении эффективности 5-фторцитозина при одновременном применении с цитарабином. Это может быть связано с потенциально конкурентным ингибированием его накопления.

Иммуносупрессивные препараты

Вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные или сапрофитные инфекции любой локализации могут быть связаны с применением цитарабина в монотерапии или в комбинации с другими иммунодепрессивными лекарственными препаратами в дозах, влияющих на клеточный или гуморальный иммунитет. Эти инфекции могут быть как слабо выражены, так и могут быть тяжелыми и даже летальными.

Метотрексат

Фармакодинамическое взаимодействие метотрексата и цитарабина может приводить к энцефалопатии.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Мужчинам и женщинам репродуктивного возраста рекомендуется для предотвращения возникновения беременности применять соответствующие средства контрацепции во время лечения и спустя 6 месяцев после его окончания.

Беременность

В исследованиях на животных цитарабин проявлял тератогенные свойства. Применение во время беременности, особенно в первом триместре, не рекомендуется. Назначение цитарабина беременным женщинам или женщинам, которые могут быть беременны, возможно только при условии, что ожидаемая польза для матери перевешивает потенциальный риск для плода; поэтому в каждом индивидуальном случае должна быть проведена тщательная оценка.

Грудное вскармливание

Неизвестно, попадает ли препарат в грудное молоко, поэтому его не следует применять в период кормления грудью.

Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности цитарабина не проводились. У пациентов, которые лечатся цитарабином, особенно в сочетании с алкилирующими агентами, в результате подавления функции половых желез возможно возникновение аменореи или азооспермии. Предположительно, эти нежелательные явления имеют зависимость от дозы и продолжительности лечения, и могут быть необратимыми. Учитывая, что

цитарабин обладает мутагенным потенциалом, который может вызывать хромосомные повреждения в сперматозоидах человека, мужчинам, проходящим курс лечения цитарабином, и их партнерам следует рекомендовать использовать надежный метод контрацепции во время и в течение 6 месяцев после лечения.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Цитарабин не влияет на способность управлять транспортными средствами или работать с другими автоматизированными системами. Тем не менее, во время лечения цитарабином могут возникать нежелательные явления, влияющие на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В таком случае управлять транспортными средствами или другими автоматизированными системами не рекомендуется.

4.8 Нежелательные реакции

Следующие нежелательные явления были зарегистрированы в связи с применением цитарабина.

Частота встречаемости представлена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Нежелательные реакции, вызванные цитарабином, зависят от дозы. Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Цитарабин имеет токсическое воздействие на костный мозг, вызывает нарушения со стороны крови.

Инфекции и инвазии

Нечасто: сепсис (иммуносупрессия).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Нечасто: лентиги.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия, мегалобластоз, лейкопения, тромбоцитопения.

Частота неизвестна: ретикулоцитопения, нейтропения, фибрильная нейтропения.

Степень тяжести этих реакций зависит от дозы и схемы лечения.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: анорексия, гиперурикемия.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: в высоких дозах нарушения функций головного мозга и мозжечка с ухудшением уровня сознания, дизартрия, нистагм.

Нечасто: головная боль, периферическая нейропатия и паралич при интратекальном введении.

Частота неизвестна: головокружение, неврит, нейротоксичность и боль, нейротоксическая сыпь.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: обратимый геморрагический конъюнктивит (светобоязнь, жжение, нарушение зрения, усиленное слезотечение), кератит.

Частота неизвестна: конъюнктивит.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: перикардит.

Очень редко: аритмия.

Частота неизвестна: синусовая брадикардия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки, средостения

Нечасто: пневмония, одышка, боль в горле.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: дисфагия, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, воспаление или изъязвление слизистой оболочки полости рта или анальной области.

Нечасто: язва пищевода, эзофагит, пневматоз кишечника, некротический колит, перитонит панкреатит.

Частота неизвестна: желудочно-кишечные кровотечения.

Тошнота и рвота чаще возникают после быстрого внутривенного введения.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: нарушение функции печени с обратимым повышением активности печеночных ферментов.

Частота неизвестна: дисфункция печени, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: эритема, буллезный дерматит, крапивница, васкулит, алопеция. Носят обратимый характер.

Нечасто: изъязвление кожи, зуд, жгучая боль в ладонях и подошвах ступней.

Очень редко: нейтрофильный эккринный гидраденит.

Частота неизвестна: сыпь, веснушки, кожные геморрагии.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: миалгия, боли в суставах.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: почечная недостаточность, задержка мочи.

Частота неизвестна: нарушение функции почек.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: лихорадка, тромбоз в месте введения, воспаление подкожной жировой клетчатки (целлюлит) в месте введения.

Частота неизвестна: раздражение или воспаление (инфекционный процесс) в месте инъекции, боль в груди и кровоточивость слизистых оболочек.

Цитарабиновый синдром:

Цитарабиновый синдром характеризуется лихорадкой, миалгией, болью в костях, изредка болью в грудной клетке, экзантемой, макулопапулезной сыпью, конъюнктивитом, тошнотой и общей слабостью. Обычно он наблюдается через 6-12 часов после применения лекарственного препарата. Доказана эффективность кортикостероидов для лечения и профилактики этого синдрома. Если симптомы синдрома поддаются лечению, следует рассмотреть возможность применения кортикостероидов во время терапии цитарабином. Если лечение эффективно, терапию цитарабином можно продолжить.

Нежелательные явления, возникающие при высокодозной терапии цитарабином, кроме наблюдаемых при терапии стандартными дозами

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Гематологическая токсичность в виде глубокой панцитопении, которая может длиться 15-25 дней вместе с более тяжелой аплазией костного мозга, чем при обычных дозах.

Нарушения со стороны нервной системы

После лечения высокими дозами цитарабина симптомы нарушений функций головного мозга и мозжечка, такие как изменения личности, нарушение внимания, дизартрия, атаксия, тремор, нистагм, головная боль, спутанность сознания, сонливость, головокружение, кома, судороги возникают в 8-37% пациентов. Частота возникновения у возрастных пациентов (>55 лет) может быть выше. Другими предрасполагающими факторами являются нарушение функции печени и почек, предыдущее лечение центральной нервной системы (например, лучевая терапия) и злоупотребление алкоголем. Нарушения центральной нервной системы в большинстве случаев обратимы.

Риск токсичности для центральной нервной системы (ЦНС) возрастает, если лечение

цитарабином в высокой дозе сочетается с другим токсическим лечением ЦНС, таким как лучевая терапия или высокие дозы цитотоксических препаратов.

Нарушения со стороны органа зрения

При лечении высокими дозами могут возникнуть обратимые повреждения роговицы и геморрагический конъюнктивит, избежать которых или свести к минимуму их проявления можно путем профилактики глазными каплями, содержащими кортикостероиды.

Желудочно-кишечные нарушения

При применении высоких доз нарушения могут носить тяжелый характер, возможно прободение кишечника, развитие некроза с непроходимостью, перитонита. Также сообщалось о развитии панкреатита.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Сообщалось о возникновении абсцесса печени, гепатомегалии, синдрома Бадда-Киари (печеночный венозный тромбоз) и гипербилирубинемии после терапии высокими дозами.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки, средостения

При применении цитарабина в высоких дозах, могут развиваться клинические признаки, характерные для отека легких или острого респираторного дистресс-синдрома. Реакция, вероятно, обусловлена повреждением альвеолярных капилляров. Провести оценку частоты затруднительно (по данным публикаций 10-26%), так как у пациентов наступал рецидив, когда и другие факторы могли способствовать такой реакции.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Аменорея, азооспермия.

Прочее

Сообщалось о случаях кардиомиопатии и рабдомиолиза после терапии цитарабином.

Вероятность нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта можно снизить, если вводить цитарабин путем инфузии. Для профилактики геморрагического конъюнктивита рекомендовано использовать глазные капли, содержащие глюкокортикостероиды.

Во время лечения сообщалось о возникновении анафилактических реакций, которые затем вызывали кардиопульмональный шок, требующий реанимационных мероприятий.

При интратекальном применении сообщалось о следующих нежелательных реакциях. Ожидаемые системные реакции: угнетение костного мозга, тошнота, рвота. Иногда сообщалось о тяжелой интоксикации спинного мозга, приводящей даже к квадриплегии и параличу, некротизирующей энцефалопатии, слепоте и другим изолированным нейротоксическим состояниям.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. В случае выявления нежелательных реакций при применении лекарственного препарата данную информацию следует передать в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (www.rceth.by).

Также информацию о выявленных нежелательных реакциях вы можете предоставить в адрес держателя регистрационного удостоверения – РУП «Белмедпрепараты»:

- по телефонам +375-44-781-06-00 либо +375-17-222-78-38;
- посредством электронной почты pharmacovigilance@belmedpreparaty.com.

4.9 Передозировка

Специфического антидота не существует. Необходимо прекратить терапию и проводить вспомогательные мероприятия по предотвращению тяжелой депрессии

костного мозга (гемотрансфузия, антибиотикотерапия).

12-кратная внутривенная инфузия Цитарабина в дозе 4,5 мг/м² каждые 12 ч вызывает необратимые изменения ЦНС и летальный исход.

Цитарабин выводится при гемодиализе.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства. Антиметаболиты. Аналоги пиримидина.

Код АТХ: L01BC01.

5.1.1 Механизм действия

В процессе фосфорилирования цитарабина, наиболее активно протекающего в опухолевых (лейкозных) клетках, образуется активный метаболит (арабинозил цитозин трифосфат–Ара-ЦТФ), угнетающий ДНК-полимеразу. Также синтез ДНК ингибируется за счет встраивания цитарабина в ДНК. Цитостатический эффект является дозозависим. Цитарабин является S-фазоспецифичным препаратом. Он не влияет ни на непродлиферирующие клетки, ни на пролиферирующие клетки, если только они не находятся в S-фазе клеточного цикла.

5.2 Фармакокинетические свойства

5.2.1. Абсорбция

Прием внутрь является неэффективным в связи с низкой степенью абсорбции в желудочно-кишечном тракте и быстрым дезаминированием. После внутривенного введения период полувыведения в начальной фазе составляет 10 минут, в конечной – 1-3 часа.

5.2.2. Распределение

Цитарабин быстро и широко распределяется в тканях, проникает через гематоэнцефалический барьер и через плаценту.

После внутривенной инфузии в спинномозговой жидкости достигается концентрация, равная 50% от уровня в плазме крови. После интратекального введения, элиминация цитарабина из спинномозговой жидкости происходит медленно, при этом период его полувыведения составляет 2-11 часов.

5.2.3. Выведение

В первые 24 часа выводится около 80% введенной дозы либо в виде неактивного метаболита, либо в неизменном виде, в основном с мочой, часть – с желчью.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования на животных показали, что цитарабин в клинически значимых дозах обладает эмбриотоксичным и тератогенным эффектом при введении грызунам в период органогенеза. При введении в пери- и постнатальном периоде цитарабин вызывает нарушения развития, в том числе повреждение мозга.

Исследования влияния цитарабина на фертильность не проводились, есть данные о развитии аномалии головки сперматозоидов у мышей после введения цитарабина. Цитарабин обладает мутагенным и кластогенным действием и вызывает злокачественную трансформацию клеток грызунов *in vitro*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Повидон К-17.

6.2 Несовместимость

Цитарабин физически несовместим с гепарином, инсулином, 5-фторурацилом,

пенициллинами (оксациллин и пенициллин G), метилпреднизалона сукцинатом натрия. Цитарабин нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, кроме указанных в разделах 4.2 и 6.6. Перед тем, как смешать лекарственный препарат с каким-либо веществом, необходимо проверить совместимость.

6.3 Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 1000 мг активного вещества во флаконы вместимостью 20 мл, укупоренные пробками резиновыми. На флакон наклеивают этикетку из бумаги писчей или этикетку самоклеящуюся. Каждый флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 40 флаконов вместе с листком-вкладышем в групповые коробки.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Приготовление раствора для интратекального и внутривенного введения

Растворители, которые можно использовать для разведения порошка, содержащегося во флаконе:

- вода для инъекций;
- раствор хлорида натрия (0,9%);
- раствор глюкозы (5%).

Раствор необходимо разбавлять до концентрации цитарабина 0,5 мг/мл. С микробиологической точки зрения раствор следует вводить немедленно.

Для интратекального введения лекарственного препарата и при лечении высокими дозами, а также при лечении детей до 3 лет, запрещается использовать растворы, содержащие бензиловый спирт.

При необходимости разведения раствора для интратекального введения следует использовать 0,9% раствор хлорида натрия (или, в соответствии с рекомендациями, спинномозговую жидкость пациента без добавлений растворителей; такой раствор следует вводить немедленно после приготовления).

Перед применением готовый раствор необходимо проверить для исключения наличия нерастворенных частиц или изменения окраски.

Цитарабин можно применять одновременно с метотрексатом, другими противоопухолевыми препаратами, но не рекомендуется смешивать их в одном шприце или инфузионной системе.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 22 ноября 1995 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА