

	РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ» г. Минск, Республика Беларусь	МОДУЛЬ 1.
	ЦИТАРАБИН, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 20 МГ/МЛ	

1.3 Общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), маркировка

1.3.1 Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш)

ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
по медицинскому применению лекарственного средства
ЦИТАРАБИН

Торговое название: Цитарабин.

Международное непатентованное название: Цитарабин (Cytarabine).

Форма выпуска: раствор для инъекций 20 мг/мл.

Описание: Прозрачный бесцветный раствор.

Состав на один флакон: *активное вещество* – цитарабин – 100,0 мг;
вспомогательные вещества – натрия хлорид, вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства. Антиметаболиты.
Аналоги пиримидина.

Код АТС: L01BC01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Цитарабин оказывает противоопухолевое, иммунодепрессивное действие.

Цитарабин относится к группе антиметаболитов пиримидинового обмена, ингибирует синтез ДНК в клетке, преимущественно в S-фазу клеточного цикла и обладает противолейкозной активностью. Антилейкемическое действие Цитарабина обусловлено торможением пролиферации миелобластов, лимфобластов и лимфоцитов.

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 дозозависим.

Фармакокинетика

Цитарабин следует вводить парентерально, так как прием внутрь является неэффективным в связи с низкой степенью абсорбции в желудочно-кишечном тракте и быстрым дезаминированием. При непрерывных внутривенных инфузиях (в течение 8-12 часов) достигаются относительно постоянные уровни в плазме. При подкожном введении максимальная концентрация в плазме достигается в течение 20-60 минут, при этом она значительно ниже, чем при внутривенном введении.

Цитарабин быстро и широко распределяется в тканях, проникает через гематоэнцефалический барьер и через плаценту. Неизвестно, экскретируется ли Цитарабин в грудное молоко.

После однократной внутривенной инъекции концентрация Цитарабина в спинномозговой жидкости низкая по сравнению с уровнем в плазме. Однако после непрерывной инфузии в спинномозговой жидкости достигается концентрация, равная 10-40% от уровня в плазме крови.

При внутривенном введении после короткой фазы распределения ($T_{1/2}$ составляет 10 мин) 80% введенного Цитарабина инактивируется до 1- β -D-арабинофуранозидурацилла (Ара-У) ($T_{1/2}$ составляет 1-3 часа). Незначительная часть Цитарабина подвергается фосфорилированию, в результате чего образуется активный метаболит Ара-ЦТФ. Связь с белками плазмы крови – около 15%.

Поскольку активность дезаминаз в ЦНС минимальна, выведение Цитарабина из спинномозговой жидкости происходит медленно, при этом период его полувыведения составляет 2-11 часов.

Цитарабин в основном выводится почками. В первые 24 часа выводится около 80% введенной дозы, при этом только 10% введенного лекарственного средства обнаруживается в неизменном виде, около 90% – в виде неактивного метаболита Ара-У.

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 средствами (метотрексат, гидрокортизон).
- В составе комбинированной терапии (LSA2L2) для лечения неходжкинских лимфом у детей.
- В составе комплексного лечения неходжкинских лимфом (высокой степени злокачественности) у взрослых.

Цитарабин можно применять в виде монотерапии или в комбинации с другими антинеопластическими средствами; лучшие результаты обычно достигаются при комплексном лечении. Ремиссии, индуцированные Цитарабином, являются кратковременными без дальнейшей поддерживающей терапии.

- Высокие дозы Цитарабина показаны при терапии лейкоза с высоким риском осложнений, рефрактерного лейкоза и рецидива острого лейкоза независимо от сопутствующего применения противоопухолевых химиотерапевтических средств, рефрактерных к терапии неходжкинских лимфом.

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

Способ применения и дозы

Цитарабин назначает только врач, имеющий опыт проведения противоопухолевой терапии. Он определяет длительность курса лечения, режим применения и дозы лекарственного средства индивидуально для каждого пациента. В выборе тактики лечения врач руководствуется инструкцией по применению лекарственного средства, международными и национальными стандартами лечения заболеваний, научными публикациями в специализированной литературе, а также собственным опытом практического применения лекарственного средства. Поэтому в качестве руководства могут быть даны только общие рекомендации с ориентировочными дозами. Большинство доз приведено в мг/кг, но они могут быть рассчитаны также в соответствии с площадью поверхности тела с использованием стандартных номограмм.

Цитарабин следует применять в комбинации с другими цитотоксическими средствами, используя различные схемы дозирования. Раствор для инъекций с концентрацией 20 мг/мл можно вводить путем инфузии или инъекции, подкожно или интратекально. Подкожный путь введения обычно применяется только при терапии, направленной на поддержание ремиссии. Стандартная доза для подкожного применения составляет 20-100 мг/м² в зависимости от показаний и режима дозирования.

Для интратекального введения лекарственного средства и при лечении высокими дозами, а также при лечении детей до 3 лет, запрещается использовать растворы, содержащие бензиловый спирт (см. «Меры предосторожности»).

Дозировка для взрослых

1. Индукция ремиссии

а) Длительное применение

Рекомендуемая суточная доза в среднем составляет 100-200 мг/м²/сут. К одной из рекомендуемых схем лечения относится назначение в виде болюсной инъекции по 2 мг/кг массы тела в сутки в течение 10 дней.

Количественный анализ крови следует проводить ежедневно. В случае отсутствия терапевтического эффекта и появления 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 (не более). Через 10 дней дозу можно увеличить максимум до 2 мг/кг массы тела в сутки и применять до появления признаков токсичности или до достижения ремиссии.

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 дня (в среднем 28 дней). Стандартную дозу можно постепенно увеличить, если нет признаков токсичности и не наблюдается ремиссия в условиях стандартного режима дозирования.

2. Поддерживающее дозирование

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

3. Интратекальное применение

Применение лекарственного средства Цитарабин в виде монотерапии путем интратекального введения или в комбинации с метотрексатом и гидрокортизоном зависит от конкретного случая. Дозы Цитарабина, применяемые при монотерапии с интратекальным введением, находятся в пределах от 5 до 75 мг/м². Частота введения может колебаться от 1 раза в сутки в течение 4 дней до 1 раза в 4 дня, наиболее часто Цитарабин назначают по 30 мг/м² каждые 4 дня, пока показатели спинномозговой жидкости не достигнут нормы (с последующим дополнительным лечением). Дозировка и интервалы введения зависят от типа и тяжести неврологической симптоматики, а также 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 2-6 дней. 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, лекарственное средство Цитарабин в форме порошка лиофилизированного для приготовления раствора, 1000 мг во флаконе).

Пациенты с почечной недостаточностью

Цитарабин следует с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью. Рекомендуется уменьшить дозу в зависимости от состояния функции почек. Вероятность возникновения токсических реакций со стороны ЦНС после лечения высокими дозами лекарственного средства Цитарабин выше у пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты с печеночной недостаточностью

В случае печеночной недостаточности Цитарабин следует назначать с осторожностью и в меньших дозах. Значительная часть введенного лекарственного средства выводится печенью. Вероятность возникновения токсических реакций со стороны ЦНС после лечения высокими дозами лекарственного средства Цитарабин выше у пациентов с печеночной недостаточностью.

Пациенты пожилого возраста

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.

Дети

Нет четких данных о безопасности применения лекарственного средства у детей. Схемы дозирования для детей аналогичны схемам лечения взрослых.

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 средствами.

Не использовать для разведения растворы, содержащие бензиловый спирт при лечении детей до 3 лет.

Приготовление раствора

Данное лекарственное средство является готовым раствором, пригодным для применения. Перед введением раствора должна проводиться его визуальная оценка: готовый раствор во флаконе и разбавленный раствор должны быть прозрачными, бесцветными, без видимых частиц. При выявлении любых изменений окраски, мутности или осадка раствор следует исключить из применения и утилизировать.

Раствор необходимо использовать сразу после открытия флакона, любые остатки исключаются из дальнейшего применения и утилизируются в соответствии с требованиями.

Для внутривенного введения нужное количество лекарственного средства Цитарабин, раствор 20 мг/мл, можно разбавить раствором глюкозы (5%) или хлорида натрия (0,9%). При лечении высокими дозами запрещено использовать для разведения растворы, содержащие бензиловый спирт. Объем разбавленного раствора зависит от дозы и способа введения лекарственного средства. С микробиологической точки зрения раствор следует вводить немедленно.

Раствор для интратекального введения не должен содержать бензилового спирта, поэтому при необходимости разведения 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). Цитарабин можно применять одновременно с метотрексатом, другими противоопухолевыми средствами, но не рекомендуется смешивать их в одном шприце или инфузионной системе.

Побочное действие

Наиболее распространенными побочными реакциями являются: тошнота, рвота, диарея, лихорадка, сыпь, анорексия, воспаление или изъязвление слизистой оболочки полости рта или анальной области и нарушение функции печени.

Со стороны органов кроветворения и лимфатической системы:

Поскольку Цитарабин имеет токсическое воздействие на костный мозг, возможны клеточные изменения костного мозга и периферической крови. При применении лекарственного средства возможно развитие анемии, лейкопении, тромбоцитопении, мегалобластоза, а также снижение количества ретикулоцитов. Тяжесть этих изменений зависит от дозы и количества приемов.

Инфекции и инвазии:

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

Цитарабиновый синдром:

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

Побочные реакции, возникающие при стандартном режиме дозирования:

Инфекционные и паразитарные заболевания: сепсис, пневмония, инфекции различного генеза и локализации, целлюлиты (воспаление подкожной жировой клетчатки в месте инъекции).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нарушение работы костного мозга, анемия, мегалобластная анемия, лейкопения, тромбоцитопения, ретикулоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, аллергический отек легких.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: снижение аппетита, гиперурикемия.

Нарушения со стороны нервной системы: нейротоксичность, неврит, головокружение, головная боль.

Нарушения со стороны органа зрения: конъюнктивит (в т.ч. геморрагический).

Нарушения со стороны сердца: перикардит

Нарушения со стороны сосудов: тромбофлебит, кровотечения (в месте введения).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки, средостения: боль в горле, одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: стоматит, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, воспаление или изъязвление слизистой оболочки полости рта или анальной области, панкреатит, язва пищевода, эзофагит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушение функции печени с обратимым повышением активности печеночных ферментов, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, алопеция, язвы на коже, пигментация кожи, язвы, зуд кожных покровов, жгучая боль в ладонях и подошвах ступней, крапивница, зуд, веснушки, ладонно-подошвенная эритродизестезия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек, задержка мочи.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия, боли в суставах.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): лентиго.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: лихорадка, цитарабиновый синдром (лихорадочный синдром, боли в костях, боль в грудной клетке, миалгия,

макулопапулезная сыпь, конъюнктивит), боли в груди, боль и инъекции.

Побочные реакции, возникающие при высокодозной терапии Цитарабином:

Инфекционные и паразитарные заболевания: абсцесс печени, сепсис.

Нарушения психики: изменение личности.

Нарушения со стороны нервной системы: сонливость, нарушения работы головного мозга, особенно мозжечка; неизвестно: изменение личности, кома, конвульсии, периферическая сенсомоторная нейропатия, периферическая моторная нейропатия.

Нарушения со стороны органа зрения: токсическое воздействие на роговицу, геморрагический конъюнктивит.

Нарушения со стороны сердца: кардиомиопатия (с летальным исходом).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки, средостения: острый респираторный дистресс-синдром, отек легких.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь с последующей десквамацией, алопеция.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: некротический колит, некроз, язва в желудочно-кишечном тракте, пневматоз кишечника, перитонит, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: поражение печени, гипербилирубинемия, абсцесс печени, гепатомегалия, синдром Бадда-Киари (тромбоз печеночных вен).

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: аменорея, азооспермия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: шелушение кожи.

Другие побочные реакции:

Сообщалось о возникновении диффузной интерстициальной пневмонии неясного генеза у пациентов, получавших Цитарабин экспериментально в дозе 1 г/м² в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами (meta-AMSA, даунорубин, VP-16).

Во время экспериментального лечения рецидивов лейкемии Цитарабином в высоких дозах наблюдали развитие острого респираторного дистресс-синдрома, быстро прогрессирующего в отек легких и кардиомегалию, которая определялась рентгенологическим методом. Был зафиксирован летальный случай.

Инtrateкальное введение:

Инtrateкальное введение Цитарабина может привести к системной токсичности, поэтому показан тщательный надзор за системой кровотока. Может потребоваться корректировка антилейкозной терапии. Значительно выраженная токсичность возникает редко. К побочным реакциям, наиболее часто возникающим при intrateкальном введении, относятся тошнота, рвота и лихорадка. Эти реакции выражены слабо и исчезают сами по себе. Сообщалось о развитии параплегии, некротической лейкоэнцефалопатии с судорогами или без них; в некоторых случаях пациентам вводили intrateкально метотрексат и гидрокортизон, а также применяли облучение ЦНС.

Сообщалось об изолированном нейротоксическом действии. Двое пациентов в состоянии ремиссии, которых лечили с помощью комбинированной системной химиотерапии, профилактического облучения ЦНС и intrateкального введения Цитарабина, ослепли. При одновременном применении Цитарабина intrateкально и внутривенно в течение нескольких дней существует риск возникновения токсических реакций со стороны спинного мозга.

Однако при лечении серьезных заболеваний, опасных для жизни, врач по своему усмотрению назначает дальнейшее intrateкальное и внутривенное применение Цитарабина.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения

«польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ», <http://www.rceth.by>).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу.
- Медикаментозное угнетение функции костного мозга (при условии оценки риска и ожидаемой пользы).
- Дегенеративные и токсические энцефалопатии, особенно после использования метотрексата или лучевой терапии.
- В период беременности лекарственное средство следует вводить только после оценки рисков и ожидаемой пользы (см. раздел «Применение во время беременности и в период лактации»).
- В период кормления грудью прием Цитарабина следует прекратить (см. раздел «Применение во время беременности и в период лактации»).

Передозировка

Симптомы хронической передозировки: тяжелая депрессия костного мозга, которая может сопровождаться массивным кровотечением, развитием опасных для жизни инфекций, а также проявлением нейротоксического действия.

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

Лечение: не существует специфического антидота, который можно применять при передозировке Цитарабином, поэтому каждое введение лекарственного средства следует осуществлять с осторожностью. 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 выводится при гемодиализе.

Меры предосторожности

Особые меры безопасности

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

- персонал должен обладать навыками разведения, введения лекарственного средства и обращения с ним;
- беременным женщинам запрещено работать с лекарственным средством;
- 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 средства или уборки (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 к врачу;
- разлитый раствор необходимо смыть буферным раствором с pH 7-8 (например, фосфатно-буферным раствором).

Только врачи, имеющие опыт проведения противоопухолевой терапии, должны назначать лекарственное средство Цитарабин. Перед назначением лекарственного средства Цитарабин врач должен ознакомиться с приведенными ниже рекомендациями и провести оценку соотношения потенциальной пользы для пациента и риска развития токсических явлений.

Основным токсическим эффектом лекарственного средства Цитарабин является угнетение функции костного мозга и развитие лейкопении, тромбоцитопении и анемии. Менее серьезные проявления токсичности включают тошноту, рвоту, диарею, боль в животе, образование язв в ротовой полости и нарушения функции печени.

В период индукционной терапии пациенты должны проходить лечение в клинике, имеющей специальное медицинское оборудование для мониторинга переносимости лекарственного средства и для защиты и поддержания жизненных функций у пациентов, страдающих от лекарственной токсичности (гранулоцитопения, снижение защитных сил организма, геморагия и тромбоцитопения).

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

Эффекты со стороны органов кроветворения и лимфатической системы

Цитарабин является сильнодействующим веществом, подавляющим деятельность костного мозга; сила действия лекарственного средства зависит от дозы и схемы применения. С осторожностью следует назначать лечение пациентам, уже страдающим депрессией костного мозга, вызванной предыдущим применением лекарств. Пациенты, принимающие 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.

Через 5 дней постоянных внутривенных введений (болусно или капельно) в дозе 50-600 мг/м² развивается лейкопения, которая носит двухфазный характер: через 24 часа наблюдается первичное падение числа лейкоцитов, которое достигает нижнего уровня на 7-9 день. Затем наблюдается короткое повышение числа лейкоцитов с пиком на 12 день. Второе падение числа лейкоцитов достигает минимума на 15-24 день. После этого количество лейкоцитов быстро увеличивается и превышает норму в следующие 10 дней.

Тромбоцитопения наблюдается в течение 5 дней с пиком на 12-15 день, вслед за этим развивается тромбоцитоз в следующие 10 дней.

Количество форменных элементов периферической крови может продолжать снижаться и после окончания приема лекарственного средства, наименьшие значения достигаются на 12-24 день после прерывания лекарственной терапии. Терапия начинается заново после того, как появятся четкие признаки восстановления функции костного мозга. В клинике должны быть в наличии лекарственные средства для лечения осложнений в виде подавления деятельности костного мозга с потенциальной возможностью летального исхода (инфекции в результате гранулоцитопении и другие нарушения защитных механизмов организма, кровоизлияние, вызванное тромбоцитопенией).

Анафилактические реакции

Во время лечения Цитарабином наблюдались анафилактические реакции. Сообщалось о случае возникновения анафилактической реакции сразу после введения лекарственного средства, которая привела к нарушению кровообращения и дыхания, что потребовало реанимации.

Лечение высокими дозами лекарственного средства Цитарабин

После лечения высокими дозами (2-3 г/м²), 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 лекарственного средства Цитарабин). К таким реакциям относятся: обратимое повреждение роговицы и геморрагический

конъюнктивит, избежать которых или свести к минимуму их проявления можно путем профилактики глазными каплями, содержащими кортикостероиды. 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; тяжелые нарушения функции легких: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и быстро прогрессирующий отек легких; поражение печени с гипербилирубинемией; некроз кишечника и некротический колит. У двух взрослых пациентов с острым нелимфоцитарным лейкозом развилась периферическая моторная и сенсорная нейропатия после консолидации высокими дозами Цитарабина, даунорубицина и аспарагиназы. Сообщалось о случаях кардиомиопатии с последующей смертью после экспериментального принятия высоких доз Цитарабина и циклофосамида перед пересадкой костного мозга. Это может зависеть от режима приема.

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

Комбинированная терапия

При применении Цитарабина в обычных дозах в сочетании с другими средствами 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 средствами, возможно развитие острого панкреатита.

Случаи тяжелой нейротоксичности (от головной боли до паралича, комы и инцидентов, схожих с инсультом) наблюдались чаще всего у детей и подростков, получавших Цитарабин внутривенно в комбинации с метотрексатом, вводимым интратекально. 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 средствами.

Печеночная и/или почечная функция

Печень нейтрализует значительную часть принятой дозы Цитарабина. Пациенты с нарушениями функций почек и печени с большей вероятностью могут получить токсическое воздействие на центральную нервную систему после приема Цитарабина в высоких дозах. Поэтому пациентам со сниженной функцией почек или печени рекомендуется принимать лекарственное средство с осторожностью, желательно в уменьшенных дозах.

Пациенты, принимающие Цитарабин, должны регулярно контролировать функции костного мозга, почек и печени, сдавая соответствующие анализы крови, мочи и пунктаты костного мозга.

Синдром лизиса опухоли

Как и другие цитотоксические средства, 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 (например, применение рекомбинантной уратоксидазы, аллопуринола, увеличение количества потребляемой жидкости).

Угнетение иммунитета/повышенная склонность к инфекциям

Введение живых или аттенуированных живых вакцин пациентам, иммунитет которых ослаблен вследствие приема химиотерапевтических лекарственных средств, 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.

Вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные или сапрофитные инфекции любой локализации могут быть связаны с применением Цитарабина в виде монотерапии или в комбинации с другими иммуносупрессивными средствами в дозах, подавляющих клеточный или гуморальный иммунитет. Эти инфекции могут быть слабо выражены, но могут быть тяжелыми и даже летальными.

Дети

Цитарабин применяется в педиатрической практике. Безопасность применения у новорожденных не установлена. При лечении детей до 3 лет нельзя использовать растворители, содержащие бензиловый спирт.

Другие меры предосторожности

Во время приема лекарственного средства Цитарабин необходим регулярный контроль функции печени, почек и костного мозга.

В случае одновременного введения Цитарабина интратекально и внутривенно возрастает риск токсического влияния на спинной мозг.

Интратекальное введение Цитарабина может сопровождаться системными токсическими эффектами, поэтому необходим тщательный мониторинг гематологических параметров. После повторного внутривенного введения лекарственного средства в течение нескольких часов может возникнуть тошнота или рвота. Таких реакций можно избежать, если вводить Цитарабин путем инфузии.

Канцерогенность Цитарабина была доказана в ходе исследований на животных. Подобное действие не может быть исключено при длительном применении лекарственного средства Цитарабин у людей.

Это лекарственное средство содержит 0,77 ммоль (17,7 мг) натрия в 5 мл раствора (в 1 флаконе). Таким образом, лекарственное средство содержит натрий в количестве менее 1 ммоль (23 мг) в дозе, т.е. «практически не содержит натрия».

Применение во время беременности и в период лактации

– Влияние на фертильность

Официальные исследования репродуктивной токсичности Цитарабина отсутствуют. У пациентов, которые лечатся Цитарабином, особенно в сочетании с алкилирующими агентами, в результате подавления функции половых желез возможно возникновение аменореи или азооспермии. Существует представление, что эти побочные эффекты имеют зависимость от дозы и продолжительности лечения и могут быть необратимыми. Цитарабин может оказывать мутагенное действие. Мужчины должны применять средства контрацепции для предупреждения оплодотворения при лечении и в течение не менее 6 месяцев после лечения.

Перед началом лечения пациентам следует сообщить о существующей возможности хранения спермы, поскольку существует риск возникновения необратимого бесплодия после лечения лекарственным средством Цитарабин.

– Беременность

Исследования по применению лекарственного средства беременными женщинами не проводились. Для некоторых видов животных Цитарабин является тератогенным веществом. Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется для предотвращения возникновения беременности применять соответствующие средства контрацепции, так как применение Цитарабина 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.

Из-за потенциального риска развития отклонений течения беременности во время терапии цитотоксическими лекарственными средствами, особенно в I триместре для пациенток, которые беременны или могут забеременеть во время лечения Цитарабином, необходимо выполнить оценку потенциального риска для плода и целесообразности сохранения беременности. Есть определенный, но значительно меньший риск, если терапию начать в течение II или III триместров.

Зарегистрированы случаи рождения здоровых детей у женщин, которые применяли Цитарабин в период беременности (в виде монотерапии или в комбинации с другими средствами). Некоторые дети были недоношенными или родившимися с низкой массой тела. За некоторыми детьми проводили наблюдение в течение периода от 6 недель до 7 лет после воздействия Цитарабина, и не было обнаружено никакой патологии. Один ребенок скончался через 80 дней от гастроэнтерита. Сообщалось о 2 случаях врожденных патологий, в частности, когда плод испытал влияние системной терапии Цитарабином в течение I триместра беременности. Указанные патологии включают дефекты дистальных отделов верхних и нижних конечностей и деформацию конечностей и ушей. Сообщалось о развитии панцитопении, лейкопении, анемии, тромбоцитопении, отклонении уровня электролитов, мимолетной эозинофилии, повышении уровня IgM и гиперпирексии, сепсиса и летальных случаев в течение неонатального периода у детей, подвергшихся воздействию Цитарабина в утробе. Беременные женщины и женщины, собирающиеся забеременеть, должны быть информированы о возможных рисках.

– *Кормление грудью*

Нет данных, экскретируется ли лекарственное средство в грудное молоко. В связи с тем, что многие лекарственные средства выделяются в грудное молоко, существует потенциальный риск развития побочных реакций, вызванных Цитарабином. Необходимо или прекратить кормление грудью, или прервать терапию лекарственным средством, исходя из пользы применения лекарственного средства для матери.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами

Цитарабин не влияет на способность управлять транспортными средствами или работать с другими автоматизированными системами. Тем не менее, во время лечения Цитарабином может наблюдаться дискомфорт, головокружение или тошнота (см. раздел «Побочные реакции»). В таком случае управлять транспортными средствами или другими автоматизированными системами не рекомендуется.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Сочетание Цитарабина с другими антибластными средствами, миелосупрессивными веществами или лучевой терапией могут усилить цитотоксическое и иммуносупрессивное действие.

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.

Дигоксин: у пациентов, получавших бета-ацетилдигоксин и химиотерапию, включавшую циклофосфамид, винкристин и преднизон, наблюдалось обратимое снижение равновесной концентрации дигоксина в плазме крови и почечной экскреции гликозида независимо от приема Цитарабина или прокарбазина. Изменений в равновесной концентрации дигоксина не обнаружено. Поэтому следует контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови пациентов, которые применяют подобные режимы комбинированной химиотерапии. Назначение дигоксина 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.*

рпептотиае, отсутствие быстрого терапевтического эффекта может свидетельствовать о необходимости повторной оценки антибактериальной терапии.

Метотрексат: внутривенное введение Цитарабина в комбинации с интратекальным введением метотрексата увеличивает вероятность появления серьезных неврологических нарушений (головная боль, паралич, кома, обморочные состояния).

Бривудин, соривудин и их аналоги: следует соблюдать интервал, по меньшей мере, 4 недели при совместном назначении с Цитарабином.

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.

Лекарственная несовместимость

Цитарабин физически несовместим с гепарином, инсулином, 5-фторурацилом, пенициллинами (оксациллин и пенициллин G), метилпреднизолона сукцинатом натрия.

Цитарабин нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы». Перед тем, как смешать лекарственное средство с каким-либо веществом, необходимо проверить его на совместимость.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 5 мл во флаконах. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку. Упаковка для стационаров: 40 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в групповые коробки.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель:
РУП "Белмедпрепараты",
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

