МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЦИТАРАБИН

Регистрационный номер:

Торговое название: Цитарабин

Международное непатентованное название: Цитарабин

Химическое название: 4-амино-1-β-D-арабинофуранозилпиримидин-2(1H)-он

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

Состав: каждая ампула содержит: *активное вещество:* цитарабин (в пересчете на 100 % вещество) - 100 мг; *вспомогательное вещество:* повидон низкомолекулярный - 5 мг.

Описание: пористая масса белого цвета, уплотненная в таблетку.

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 дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в опухолевой (лейкозной) клетке. Противолейкозную 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 рибонуклеиновые кислоты (РНК). Обладает иммунодепрессивными свойствами.

Известно несколько механизмов развития резистентности к цитарабину: ингибирование мембранного транспорта, дефицит фосфорилирующих ферментов, повышенная активность инактивирующих ферментов, сниженное сродство ДНК-полимеразы или

повышенный пул деокси-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 ч. Поскольку активность дезаминазы в центральной нервной системе (ЦНС) минимальна, выведение цитарабина из спинномозговой жидкости происходит медленно, и при этом период его полувыведения составляет 2-11 ч. При непрерывных внутривенных инфузиях цитарабина в обычных дозах (100-200 мг/м^2 поверхности тела) достигаются концентрации, равные 0,04-0,6 мкмоль/л. При подкожном (п/к) введении максимальная концентрация в плазме достигается в течение 20-60 мин. 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 неизмененном виде. В первые 24 ч 71-96 % введенного препарата обнаруживается в моче в форме Ара-У.

Показания к применению

- острый нелимфобластный или острый лимфобластный лейкоз у детей и взрослых (для индукции ремиссии и поддерживающей терапии самостоятельно или в составе комбинированной терапии);
- хронический миелолейкоз (бластный криз);
- неходжкинская лимфома у детей и взрослых (в составе комбинированной терапии);
- острый нейролейкоз у детей и взрослых (интратекальное применение);

Высокодозная цитарабиновая терапия:

- рефрактерные к терапии неходжкинские лимфомы;
- рефрактерный к терапии острый нелимфобластные 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 нелимфообластный 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

Угнетение костномозгового кроветворения, инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, острые инфекционные заболевания вирусной (в том числе ветряная оспа, опоясывающий лишай), грибковой или бактериальной природы (риск возникновения тяжелых осложнений и генерализации процесса), печеночная и/или почечная недостаточность, лучевая или химиотерапия (в том числе в анамнезе), заболевания, при которых существует повышенный риск развития гиперурикемии (подагра или уратный нефролитиаз). Возраст старше 60 лет (при назначении высокодозной терапии).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Противопоказано применять во время беременности и в период лактации (на время лечения грудное вскармливание необходимо прекратить).

Способ применения и дозы

Внутривенно струйно или инфузионно, подкожно или интратекально. Применяется или в виде монотерапии обычными дозами, или в составе программ химиотерапии высокими дозами, или в составе комбинированной химиотерапии. Дозы, продолжительность, кратность назначения зависят от выбранной программы.

Непосредственно перед употреблением цитарабин растворяют в изотоническом (0,9 %) растворе натрия хлорида или в воде для инъекций (из расчета: для внутривенного введения – 100 мг цитарабина в 400 мл растворителя; для подкожного и интратекального введения – 100 мг цитарабина в 1 мл растворителя).

Средняя суточная доза – 100-200 мг / м^2. Больные пожилого возраста или с пониженными резервами кроветворения – 50-70 мг / м^2.

Индукция ремиссии при острых лейкозах: в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами – по 100 мг / м^2 / сутки в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 7 дней или 100 мг / м^2 в/в каждые 12 часов 7 дней подряд. Всего проводят 4-7 лечебных курсов. Интервалы между курсами – не менее 14 дней.

Поддерживающая доза – подкожно, 1 – 1,5 мг/кг 1 или 2 раза в неделю.

Высокодозная терапия. Больным с устойчивыми к цитарабину острым лейкозом или лимфомой возможно назначение препарата в высоких дозах – внутривенно капельно, в

течение 1-3 ч, 2-3 г/м^2 2 раза в сутки (через каждые 12 ч) в течение 2-6 дней.

Интратекальная терапия. При нейролейкозе взрослым – от 5 до 75 мг/м^2 от 1 раза в сутки в течение 4 дней до 1 раза в 4 дня, в зависимости от типа и выраженности неврологической симптоматики и эффективности предшествующей терапии. Часто используемая доза для взрослых и детей – 30 мг/м^2 каждые 4 дня до нормализации показателей спинномозговой жидкости, с последующим введением еще одной дополнительной дозы.

Побочное действие

По частоте побочные эффекты были разделены на следующие категории: очень частые 1/10; частые 1/100 и <1/10; нечастые 1/1000 и <1/100; редкие 1/10 000 и < 1/1000; очень редкие <1/10 000.

Аллергические реакции: часто - зуд, крапивница; нечасто - сыпь, лихорадка; редко - анафилактоидные реакции, аллергический отек; очень редко - десквамация кожи.

Со стороны центральной нервной системы: часто - при назначении высоких доз: парестезии пальцев ног и кожи лица, нарушение функции мозжечка (нарушение речи, атаксия, тремор); нечасто - нарушение функции ЦНС (головокружение, головная боль, нарушение сознания, слабость, сонливость, нарушение памяти, судороги, кома), периферическая сенсомоторная нейропатия, неврит, поздний прогрессирующий восходящий паралич.

Со стороны кожных покровов: часто - обратимые нарушения кожного покрова - пигментация кожи, алопеция, буллезный дерматит, васкулит, нечасто - изъязвления, зуд, жгучая боль в области ладоней и подошв, целлюлит в месте инъекции, появление веснушек; очень редко - нейтрофильный эндокринный туберозный абсцесс, эритродермия.

Со стороны мышечной системы: нечасто - миалгия, артралгия

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - задержка мочи, гиперурикемия, уратная нефропатия (в результате быстрого разрушения клеток).

Со стороны пищеварительной системы: часто - затруднение глотания, снижение аппетита, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, анорексия, воспаление или изъязвление слизистой оболочки полости рта или анальной области; нечасто - эзофагит, изъязвления пищевода, кистозный пневматоз кишечника, приводящий к перитониту, некротический колит, нарушение функции печени различной степени выраженности, гипербилирубинемия, желтуха; редко - кровотечения, абсцесс печени, некрозы тонкой кишки, перитонит, острый панкреатит (особенно после предшествующего назначения L-аспарагиназы).

Со стороны органов кроветворения: часто - анемия, мегалобластоз, лейкопения,

тромбоцитопения; редко - ретикулоцитопения; нечасто - сепсис (иммунносупрессия).

Со стороны органов дыхания: нечасто - пневмония, диффузный интерстициальный пневмонит, боли в грудной клетке; редко - отек легких, чувство нехватки воздуха, острый респираторный дистресс-синдром.

Со стороны органов чувств: часто - обратимый геморрагический конъюнктивит (светобоязнь, жжение, нарушение зрения, слезотечение), кератит, в том числе язвенный – при высокодозной терапии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – аритмия; нечасто – перикардит, кардиомиопатия.

Местные реакции: часто - жжение в месте инъекции; нечасто - флегмона и тромбофлебит.

Цитарабиновый синдром (лихорадочный синдром, миалгия, оссалгия, боль в грудной клетке, макулопапулезная сыпь, конъюнктивит), инфекции, неадекватная секреция антидиуретического гормона (АДГ), тромбоз печеночных вен, рабдомиолиз.

После интратекального введения: параплегия, лейкоэнцефалопатия, нейротоксическое действие, потеря зрения.

Передозировка

Внутривенное капельное введение 4,5 г/м^2 каждые 12 ч на протяжении 12 суток приводит к необратимому поражению ЦНС, несовместимому с жизнью.

Симптомы: при хронической передозировке возможны массивные кровотечения вследствие тяжелой супрессии костного мозга, развитие опасных для жизни инфекций, проявление нейротоксичности.

Лечение: симптоматическое, специфического антидота не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении с дигоксином отмечается снижение равновесной концентрации (Css) дигоксина и его выведение почками (требуется тщательный контроль содержания дигоксина). Css дигитоксина не меняется.

При совместном применении с другими противоопухолевыми лекарственными средствами, проведении лучевой терапии возможно взаимное усиление токсичности и иммунодепрессивных эффектов.

Иммунодепрессанты (азатиоприм, хлорамбукол, глюкортикостероиды, циклофосфамид, циклоспорин, меркаптопурин, такролимус) повышают риск развития инфекционных осложнений.

Неэффективна вакцинация с использованием вакцин с убитыми вирусами (из-за снижения защитных механизмов образование антител снижено) и с живыми вирусами (увеличение побочных эффектов, снижение образования антител).

Проведенные in vitro исследования взаимодействия между гентамицином и цитарабином выявили антагонизм, вследствие которого возможно снижение чувствительности штаммов *Klebsiella pneumonia* к гентамицину.

Фармацевтически несовместим с гепарином, инсулином, метотрексатом, фторурацилом, нафтициллином, оксациллином, бензилпенициллином, метилпреднизолоном.

Химически стабилен в 5 % растворе декстрозы, 0,2-0,9 % растворе натрия хлорида в количестве 2,6 и 8 г на 250 мл. В концентрациях 2 мг/мл стабилен в присутствии калия хлорида (50 мэкв/500 мл), в 0,9 % растворе натрия хлорида или в 5 % растворе декстрозы. В концентрациях 1 мг/мл и 0,2 мг/мл стабилен в растворе натрия гидрокарбоната (50 мэкв/л), в 5 % растворе декстрозы или 0,24 % растворе натрия хлорида.

Особые указания

Лечение цитарабином осуществляется под контролем количества лейкоцитов в периферической крови (ежедневно или через день) и костном мозге (до и после каждого курса терапии).

При числе тромбоцитов менее 50000/мм^3 и/или полиморфноядерных гранулоцитов — ниже 1000/мм^3 лечение прекращают.

У всех пациентов, получающих цитарабин, необходим периодический контроль функции печени и почек.

Необходимо не реже одного раза в неделю контролировать функциональное состояние печени, до начала и после окончания курса терапии цитарабином проводить контроль выделительной функции почек.

При проведении программ высокодозной терапии цитарабином необходим ежедневный мониторинг общего анализа крови и биохимических показателей. У больных с исходным гиперлейкоцитозом или большой массой опухоли (при лимфомах) необходим контроль уровня мочевой кислоты в крови.

Для профилактики гиперурикемии рекомендуется назначение аллопуринола и прием достаточного количества жидкости.

В экспериментальных исследованиях установлено тератогенное, эмбриотоксическое и мутагенное действие цитарабина.

Через 24 ч после введения число лейкоцитов снижается, на 7-9 сутки достигает минимальных значений, затем кратковременно повышается до 12 суток, затем вновь снижается с минимумом на 15-24 сутки. В последующие 10 суток число лейкоцитов быстро возрастает до исходного уровня. Число тромбоцитов значительно снижается на 5 сутки после введения цитарабина, самый низкий уровень достигается на 12-15 сутки, в течение последующих 10 суток достигается исходный уровень.

Контроль картины костного мозга продолжают и после исчезновения бластных клеток из периферической крови. Количество форменных элементов в периферической крови может продолжать снижаться после отмены препарата и достигать минимальных значений через 12-24 дня. Терапию возобновляют в случаях появления отчетливых признаков восстановления костного мозга и наличия показаний, не дожидаясь нормализации периферической крови.

С целью уменьшения тошноты и рвоты, возникающих на фоне быстрого внутривенного введения больших доз препарата и продолжающихся в течение нескольких часов после инъекции, рекомендуют вводить препарат путем длительных инфузий. При проведении высокодозной терапии не рекомендуют пользоваться растворителем, содержащим бензиловый спирт. При случайном попадании препарата на кожу следует промыть ее проточной водой с мылом.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами

Во время лечения не следует управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 100 мг.

По 100 мг цитарабина в ампулы бесцветного стекла.

По 5 ампул вместе с инструкцией по применению и скарификатором ампульным помещают в пачку из картона.

При использовании ампул с кольцом излома допускается упаковка ампул без скарификатора ампульного.

Условия хранения

В сухом 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.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь

Юридический адрес и адрес для принятия претензий:

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

т./ф.: (+375 17) 220 37 16, e-mail: medic@belmedpreparaty.com.

Заместитель генерального директора
по качеству
РУП «Белмедпрепараты» Л.И. Воробьева