ЛП-№(003457)-(РГ-RU) от 20.10.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Алексан, 20 мг/мл, раствор для инъекций

Алексан, 50 мг/мл, раствор для инъекций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цитарабин.

Алексан, 20 мг/мл, раствор для инъекций

Каждый 1 мл раствора для инъекций содержит 20,000 мг цитарабина.

Каждый флакон раствора для инъекций объемом 5 мл содержит 100 мг цитарабина.

Алексан, 50 мг/мл, раствор для инъекций

Каждый 1 мл раствора для инъекций содержит 50,000 мг цитарабина.

Каждый флакон раствора для инъекций объемом 10 мл содержит 500 мг цитарабина.

Каждый флакон раствора для инъекций объемом 20 мл содержит 1000 мг цитарабина.

Каждый флакон раствора для инъекций объемом 40 мл содержит 2000 мг цитарабина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Алексан, 20 мг/мл, раствор для инъекций

Прозрачная бесцветная жидкость.

Алексан, 50 мг/мл, раствор для инъекций

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- острый нелимфобластный и/или лимфобластный лейкоз (индукция ремиссии, а также в качестве поддерживающей терапии);
- профилактика и лечение нейролейкоза (интратекальное введение в виде монотерапии; в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами);
- неходжкинские лимфомы;
- бластные кризы 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.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Схема и метод применения варьируют при использовании разных режимов химиотерапии. Применение препарата Алексан возможно только в специализированных клиниках под контролем врачей. При пероральном применении препарат Алексан не активен.

Режим дозирования

Средняя суточная доза – 100-200 мг/м^2. Для пациентов пожилого возраста или с пониженными резервами кроветворения суточная доза не должна превышать 50-70 мг/м^2.

Индукция ремиссии при острых лейкозах: в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами – 100 мг/м^2/сутки в виде непрерывной быстрой или медленной внутривенной инфузии в течение 5-10 дней или внутривенно каждые 12 ч 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 применением препарата Алексан в дозе 2-3 г/м^2 поверхности тела в виде внутривенной инфузии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

продолжительностью 1-3 ч, с 12-часовым интервалом, в течение 2-6 дней в виде монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

Интратекальная терапия (лечение лейкемического поражения центральной нервной системы): при остром лейкозе доза препарата Алексан составляет 5-75 мг/м^2. Частота введения может варьировать от 1 раза в день в течение 4 дней до 1 раза в 4 дня. Наиболее часто цитарабин применяют по 30 мг/м^2 поверхности тела каждые 4 дня до нормализации показателей, за чем следует еще одно дополнительное введение. Однако доза и интервалы между введениями зависят от клинической ситуации. В связи с тем, что дозы и режим введения препарата Алексан зависят от специально разработанных схем полихимиотерапии, в каждом индивидуальном случае следует обращаться к специальной литературе.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек и печени

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 (см. в разделе 4.4).

Дети

Дозирование осуществляется также как у взрослых.

Способ применения

Препарат Алексан может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с цитостатиками и, в некоторых случаях, глюкокортикостероидами.

Препарат Алексан можно вводить внутривенно (болюсно или капельно), подкожно, внутримышечно (обычно применяется только при проведении терапии, направленной на поддержание ремиссии), а также интратекально.

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к цитарабину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность и период грудного вскармливания.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной и/или почечной недостаточностью (в связи с увеличением риска развития побочных эффектов, особенно при проведении высокодозной терапии), с лекарственно-индуцированным угнетением кроветворения, с инфильтрацией костного мозга опухолевыми клетками, с острыми инфекционными заболеваниями вирусной (в т. ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай), грибковой или бактериальной природы (риск возникновения тяжелых осложнений и генерализации процесса), заболеваниями, при которых существует повышенный риск развития гиперурикемии (подагра или уратный нефролитиаз). При лечении цитарабином, как и применении других препаратов, подавляющих иммунитет, следует избегать вакцинации живыми вакцинами.

Особые указания

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

Индукционная и консолидирующая терапия с применением препарата Алексан при острых лейкозах должна проводиться только в условиях стационара, под контролем опытных онкологов и при обеспечении тщательного наблюдения. Необходимо регулярно контролировать кроветворную систему (ежедневно при индукционной терапии), функцию костного мозга, печени и почек, а также концентрацию мочевой кислоты в сыворотке.

Цитарабин является средством, способным значительно угнетать костный мозг; тяжесть реакций зависит от дозы препарата и частоты введения. Терапию следует с осторожностью начинать у пациентов, у которых уже отмечается угнетение функции костного мозга. Анализ показателей функции костного мозга следует проводить часто после того, как в крови перестали определяться бластные клетки.

При снижении числа тромбоцитов ниже 50000 или полиморфноядерных гранулоцитов ниже 1000/мм^3 следует приостановить или модифицировать терапию. Количество

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

форменных элементов в периферической крови может продолжать снижаться после отмены препарата и достигать минимального значения через 12-24 дня. При наличии показаний можно возобновить терапию при появлении четких признаков восстановления кроветворения по результатам исследования костного мозга. В распоряжении врача должно быть все необходимое для лечения осложнений угнетения костного мозга, возможно, фатальных (инфекция на фоне развития гранулоцитопении и другие нарушения защитных механизмов организма, а также кровотечение на фоне тромбоцитопении).

Аллергические реакции

Отмечались случаи развития анафилактических реакций на фоне терапии цитарабином. Также имеются данные о том, что анафилаксия, возникающая на фоне приема цитарабина, может приводить к развитию острого сердечно-легочного шока, требующего реанимационных мероприятий. Данные реакции возникали сразу после внутривенного введения цитарабина.

Применение цитарабина в высоких дозах

Токсичность (отличная от наблюдающейся при стандартной терапии) цитарабина в отношении ЦНС, ЖКТ и респираторной системы может быть тяжелой и в некоторых случаях может приводить к летальному исходу. Реакции, характерные для такой токсичности, были отмечены при приеме высоких доз цитарабина (2-3 г/м^2) цитарабина. Эти реакции включают в себя обратимое токсическое поражение роговицы, геморрагический конъюнктивит, который может быть предотвращен или уменьшен применением глазных капель, содержащих глюкокортикостероиды, а также другие реакции, перечисленные в разделе 4.8.

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

При введении цитарабина и внутривенно, и интратекально в течение нескольких дней, возрастает риск токсического поражения спинного мозга. Тем не менее при наличии у пациента тяжелого жизнеугрожающего заболевания, решение о необходимости одновременного введения цитарабина и внутривенно, и интратекально остается на усмотрение лечащего врача.

При проведении высокодозной терапии и нарушении функции печени или почек может возрастать вероятность токсичности со стороны ЦНС. Пациентам с нарушенной функцией

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

печени или почек препарат следует применять с осторожностью и, возможно, в сниженной дозе.

На фоне применения одновременно высоких доз цитарабина, даунорубицина и аспарагиназы у пациентов с острым нелимфобластным лейкозом отмечались случаи развития периферической моторной и сенсорной нейропатии. Пациенты, получающие высокие дозы препарата Алексан, должны наблюдаться по поводу возможности развития нейропатии, поскольку для предотвращения возникновения необратимых неврологических нарушений может потребоваться изменение дозы 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.

Имеются редкие сообщения о возникновении тяжелых кожных реакций, приводящих к десквамации. Тотальная алопеция чаще развивается на фоне применения высоких доз цитарабина, чем при применении стандартной схемы лечения.

Стандартная терапия

Напряжение передней брюшной стенки (перитонит) и guaiac положительный колит с сопутствующими нейтропенией и тромбоцитопенией отмечались у пациентов, получающих стандартную терапию цитарабином в комбинации с другими препаратами. У пациентов был отмечен ответ на нехирургическое медицинское вмешательство. Отмечали случаи развития позднего прогрессирующего восходящего паралича, приводящего к летальному исходу у детей с острым миелоидным лейкозом после интратекального и внутривенного введения цитарабина в стандартных дозах в сочетании с другими препаратами.

Неврологические нарушения

Имеются сообщения о случаях развития тяжелых неврологических побочных реакций на фоне внутривенного введения цитарабина. Данные осложнения наблюдались преимущественно у молодых пациентов при одновременном интратекальном введении метотрексата.

Синдром лизиса опухоли

Как и другие противоопухолевые препараты Алексан может приводить к развитию гиперурикемии вследствие быстрого распада опухолевых клеток. Рекомендуется проводить

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

профилактику гиперурикемии у пациентов с высоким содержанием бластных клеток или с большими опухолевыми массами (например, при неходжкинских лимфомах).

Вакцины

Введение живых или ослабленных вакцин пациентам с иммуносупрессией в результате приема химиотерапевтических препаратов, включая цитарабин, может привести к развитию серьезных и даже жизнеугрожающих инфекций. Вакцинация пациентов, которым проводится терапия препаратом Алексан, 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.

Гемодиализ

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

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Цитарабин совместим со следующими веществами в определенных концентрациях: 5 % раствор декстрозы в воде – в течение 8 ч; 0,8 мг/мл раствор цитарабина и 1,0 мг/мл раствор цефалотина; 0,4 мг/мл раствор цитарабина и 0,2 мг/мл раствор натрия фосфата; 16 мкг/мл раствор цитарабина и 4 мкг/мл раствор винкристина. Цитарабин также совместим с метотрексатом.

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

При применении бета-ацетилдигоксина и химиотерапевтических препаратов, содержащих циклофосфамид, винкристин и преднизолон, одновременно с или без цитарабина или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

прокарбазина, было отмечено обратимое снижение равновесной плазменной концентрации дигоксина (за счет снижения всасывания – нарушение всасывания из-за токсического воздействия на слизистую оболочку кишечника), а также уменьшение почечной экскреции гликозида. В связи с этим, у пациентов, получающих такую терапию, необходим мониторинг концентрации дигоксина в плазме крови. 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.

У пациентов, принимающих цитарабин, в случае отсутствия ответа на гентамицин при терапии инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, необходимо пересмотреть антибактериальную терапию.

Возможно снижение эффективности фторцитозина при одновременном применении. Это может быть связано с возможным конкурентным ингибированием его обратного захвата.

Одновременное применение цитарабина внутривенно и метотрексата интратекально может повысить риск развития тяжелых неврологических побочных реакций, таких как головная боль, паралич, кома и эпизодов, по симптоматике напоминающих нарушение мозгового кровообращения.

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, что может привести к развитию серьезных или жизнеугрожающих инфекций. Следует избегать введения живых вакцин у пациентов, получающих цитарабин.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Исследования применения цитарабина у женщин в период беременности не проводились, поэтому применение препарата в период беременности противопоказано. Женщины детородного возраста и их партнеры должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Алексан и в течение 6 месяцев после окончания лечения.

Сообщалось о случаях развития врожденных аномалий развития (таких как, нарушения развития верхних и нижних конечностей и деформации ушных раковин) у детей, чьи матери получали терапию цитарабином во время беременности, особенно в первом триместре.

Также сообщалось о случаях развития панцитопении, лейкопении, анемии, тромбоцитопении, водно-электролитных нарушений, транзиторной эозинофилии, повышения концентрации IgM и гиперпирексии, сепсиса и летального исхода у новорожденных, которые были подвержены воздействию цитарабина в период до рождения. Некоторые из этих детей были недоношенными.

Учитывая возможность развития различных нарушений на фоне проведения цитотоксической терапии, особенно в первом триместре, следует проинформировать пациентку, которая беременна или может забеременеть на фоне терапии цитарабином, о возможных рисках для плода, а также обсудить с ней варианты по сохранению или прерыванию беременности. Следует учитывать, что риск патологии плода остается несомненным, но его вероятность снижается в случае, если терапия цитарабином была инициирована во время второго или третьего триместра. Несмотря на то, что у некоторых матерей, которые получали цитарабин в период всей беременности, рождались дети без отклонений в развитии, таких детей следует наблюдать и далее.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли цитарабин в грудное молоко. Следует учитывать, что многие лекарственные средства выделяются в грудное молоко, а также возможность серьезных побочных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании у матерей, получающих терапию препаратом Алексан. В связи с этим, на основании важности лекарственной терапии для матери, необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания во время терапии препаратом Алексан, либо об отмене лечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Со стороны системы кроветворения: поскольку цитарабин является средством, угнетающим костный мозг, в качестве последствий его введения можно ожидать развитие анемии, лейкопении, тромбоцитопении и мегалобластоза, а также снижение количества ретикулоцитов. 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 (ЖКТ): тошнота и рвота наиболее часто возникают в течение нескольких часов вслед за быстрой внутривенной инъекцией. Эти реакции могу быть менее выражены, если препарат вводить в виде инфузии. При применении высоких доз (2-3 г/м^2) изъязвление ЖКТ могут носить тяжелый характер, возможно развитие некротического колита, некрозов тонкой кишки, кистозного пневматоза кишечника, приводящего к перитониту.

Со стороны печени и поджелудочной железы: при высокодозной терапии – нарушение функции печени с гипербилирубинемией, сепсис и абсцесс печени.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Сообщалось также об отдельных случаях панкреатита при проведении терапии высокими дозами цитарабина в комбинации с другими препаратами.

Со стороны нервной системы: нарушения со стороны ЦНС в основном отмечаются при проведении терапии высокими дозами, при этом преимущественно выявляются расстройства функций головного мозга, в том числе 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 органов чувств: при лечении высокими дозами могут возникать обратимые язвенный кератит и геморрагический конъюнктивит.

Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем: кардиомиопатия иногда может быть фатальной при применении цитарабина в высоких дозах в комбинации с циклофосфамидом.

Инфекционные осложнения: с применением цитарабина в виде монотерапии или в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами (при введении в дозах, влияющих на клеточный или гуморальный иммунитет) могут быть связаны вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные или сапрофитные инфекции в любом участке тела (включая сепсис). Эти инфекции могут быть легкой или средней степени тяжести, но могут быть тяжелыми и иногда фатальными.

Цитарабиновый синдром: имеет следующие проявления: 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Если симптомы цитарабинового синдрома расцениваются как поддающиеся лечению, следует рассмотреть вопрос о необходимости введения глюкокортикостероидов, а также продолжения терапии цитарабином.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Табличное резюме нежелательных реакций (стандартная терапия и терапия высокими дозами препарата)

Инфекционные и паразитарные заболевания	
Очень часто	Сепсис, пневмония и инфекция[а]
Частота неизвестна	Воспаление подкожной клетчатки в месте инъекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	Недостаточность функции костного мозга, тромбоцитопения, анемия, мегалобластическая анемия, лейкопения и снижение количества ретикулоцитов
Нарушения со стороны иммунной системы	
Частота неизвестна	Анафилактические реакции, аллергический отек
Нарушения со стороны обмена веществ и расстройства питания	
Частота неизвестна	Пониженный аппетит (вплоть до потери аппетита)
Нарушения со стороны нервной системы	
Частота неизвестна	Нейротоксичность, неврит, головокружение и головная боль
Нарушения со стороны органа зрения	
Частота неизвестна	Конъюнктивит[б]
Нарушения со стороны сердца	
Частота неизвестна	Перикардит, синусовая брадикардия
Нарушения со стороны сосудов	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Частота неизвестна	Тромбофлебит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Частота неизвестна	Одышка, боль в ротоглотке, апноэ, пневмония, диффузный интерстициальный пневмонит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	Стоматит, язва ротовой полости, анальная язва, воспаление в области анального отверстия, диарея, рвота, тошнота и боль в животе
Частота неизвестна	Панкреатит, язва пищевода, эзофагит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Очень часто	Отклонение от нормы показателей функции печени
Частота неизвестна	Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто	Алопеция, сыпь
Часто	Кожная язва
Частота неизвестна	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, крапивница, зуд и лентиго (пигментные пятна)
Нарушения со стороны скелетной мускулатуры, костей и соединительной ткани	
Очень часто	Цитарабиновый синдром
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Частота неизвестна	Нарушение функции почек, задержка мочи, гиперурикемия, уратная нефропатия
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	
Очень часто	Лихорадка
Частота неизвестна	Боль в грудной клетке, реакция в месте инъекции[в]
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто	Отклонение от нормы результата биопсии костного мозга, не соответствующий норме результат анализа мазка крови

[а] Может быть легкой, но может быть и тяжелой и в некоторых случаях летальной

[б] Может возникать с сыпью, при применении препарата в высоких дозах может быть геморрагическим

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

[в] Боль и воспаление в месте подкожной инъекции

Следующая таблица включает нежелательные реакции, зарегистрированные при терапии высокими дозами препарата.

Табличное резюме нежелательных реакций (терапия высокими дозами препарата)

Инфекционные и паразитарные заболевания	
Частота неизвестна	Абсцесс печени
Психические расстройства	
Частота неизвестна	Изменение личности[а]
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Поражение головного мозга, поражение мозжечка, сонливость
Частота неизвестна	Кома, судороги, периферическая двигательная нейропатия и периферическая сенсорная нейропатия
Нарушения со стороны органа зрения	
Очень часто	Поражение роговицы
Нарушения со стороны сердца	
Частота неизвестна	Кардиомиопатия[б], синусовая брадикардия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто	Острый респираторный дистресс-синдром, отек легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Некротизирующий колит
Частота неизвестна	Желудочно-кишечный некроз, язва желудочно-кишечного тракта, пневматоз кишечника и перитонит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Частота неизвестна	Поражение печени, гипербилирубинемия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Шелушение кожи

[а] Изменение личности было зарегистрировано в сочетании с дисфункцией головного мозга и мозжечка

[б] С последующим летальным исходом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Описание отдельных нежелательных реакций

У пациентов, получавших экспериментальную терапию средними дозами цитарабина (1 г/м^2) в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами (M-AMCA, даунорубицин, VP-16) и в виде монотерапии, зарегистрирован диффузный интерстициальный пневмонит без явной причины, возможно, связанный с цитарабином.

После экспериментальной терапии высокими дозами цитарабина, проводимой по поводу рецидивирующего лейкоза, зарегистрирован внезапно развившийся респираторный дистресс-синдром с быстрым прогрессированием до отека легких и рентгенографически подтвержденной кардиомегалией; зарегистрирован летальный исход.

Интратекальное применение

Наиболее часто регистрируемыми реакциями, возникающими после интратекального введения, были тошнота, рвота и лихорадка; такие реакции характеризуются легкой степенью тяжести и проходят самостоятельно. Сообщалось о случаях развития параплегии. Также отмечались случаи некротизирующей лейкоэнцефалопатии с судорогами и без них; в некоторых случаях пациенты также получали терапию в виде интратекального введения метотрексата и/или гидрокортизона, а также облучения центральной нервной системы. Зарегистрирована изолированная нейротоксичность. У двух пациентов, находящихся в состоянии ремиссии, лечение которых включало комбинированную системную химиотерапию, профилактическое облучение центральной нервной системы и интратекальное введение цитарабина, развилась слепота.

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. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств- членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Телефон: +7 (800) 550 99 03
E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9 Передозировка

Симптомы

Хроническая передозировка может привести к тяжелой депрессии костного мозга, которая может сопровождаться массивным кровотечением, развитием опасных для жизни инфекций, а также проявлением нейротоксического действия. Применение цитарабина в виде внутривенной инфузии в дозе 4,5 г/м^2 в течение 1 часа каждые 12 часов 12 курсов приводило к значительному увеличению нейротоксичности и летальному исходу.

Лечение

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, происшедшей 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит.

Код АТХ: L01BC01.

Действующим веществом препарата Алексан является цитарабин.

Цитарабин относится к группе антиметаболитов пиримидинового обмена, ингибирует синтез ДНК в клетке, преимущественно в S-фазу клеточного цикла. Антилейкемическую активность препарат приобретает в результате фосфорилирования в арабинозил цитозин трифосфат (Ара-ЦТФ), который конкурентно ингибирует ДНК-полимеразу. Также синтез

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ДНК ингибируется за счет встраивания цитарабина в ДНК. Цитостатический эффект дозозависим.

Известно несколько механизмов развития резистентности к цитарабину: ингибирование мембранного транспорта, дефицит фосфорилирующих ферментов, повышенная активность инактивирующих ферментов, сниженное сродство ДНК-полимеразы. Поддержание высокой внутриклеточной концентрации Ара-ЦТФ является решающим для развития цитотоксического эффекта.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

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 центральной нервной системе (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/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 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 %.

Биотрансформация и элиминация

Цитарабин метаболизируется преимущественно в печени. Цитарабин проникает через гематоэнцефалический барьер. После непрерывной инфузии в спинномозговой жидкости достигается концентрация, равная 10-40 % от концентрации в плазме крови. После введения обычных или высоких доз только 4-10 % от введенной дозы выводится почками в неизмененном виде. В первые 24 часа 71-96 % введенного препарата обнаруживается в моче в форме Ара-У.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- натрия лактата 60 % раствор,
- молочная кислота,
- вода для инъекций.

Алексан, 20 мг/мл, раствор для инъекций, также содержит:

- натрия хлорид.

6.2 Несовместимость

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

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5 Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка

По 5 мл (концентрация 20 мг/мл), 10 мл, 20 мл или 40 мл (концентрация 50 мг/мл) во флаконы из бесцветного стекла, укупоренные пробкой из хлорбутилкаучука, алюминиевым колпачком и закрытые пластмассовой крышкой.

Вторичная упаковка

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Инструкции по обращению с цитотоксическими препаратами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Так как цитарабин обладает тератогенными и мутагенными свойствами, при работе с препаратом Алексан необходимо соблюдать осторожность. Разводить препарат следует в асептических условиях в специально отведенном помещении. Этим должен заниматься подготовленный персонал. Необходимо принимать все меры для предотвращения попадания раствора цитарабина на кожу и слизистые оболочки, в частности пользоваться защитной одеждой (халат, шапочка, маска, очки и одноразовые перчатки). При попадании цитарабина на кожу или слизистые оболочки необходимо тщательно промыть мылом и водой либо (глаза) большим количеством воды.

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата перед применением

Препарат Алексан в необходимой дозе разбавляют в 0,9 % растворе натрия хлорида или в 5 % растворе декстрозы. Концентрация цитарабина не должна превышать 100 мг/мл.

При интратекальном введении препарата Алексан можно использовать 0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы. Не следует применять растворители, содержащие консерванты.

Рекомендуется сначала произвести отбор 5-8 мл спинномозговой жидкости, смешать ее с раствором для инъекций в шприце, а затем осуществить медленное обратное введение полученного раствора.

Набирать раствор из флакона необходимо непосредственно перед применением. Применять следует только свежеприготовленные прозрачные растворы и только однократно!

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна

Телефон: +386 1 580 3332

Факс: +386 1 568 3517

E-mail: info.sandoz@sandoz.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.10.2023 № 20694
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Факс: +7 (495) 660 75 10.

E-mail: drug.safety_russia@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Алексан доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/