

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Цитарабин-Рус, 100 мг/мл, раствор для инъекций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цитарабин.

Каждый мл раствора для инъекций содержит 100 мг цитарабина.

Каждый флакон объемом 1 мл содержит 100 мг цитарабина.

Каждый флакон объемом 5 мл содержит 500 мг цитарабина.

Каждый флакон объемом 10 мл содержит 1000 мг цитарабина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачный, бесцветный или слегка желтый раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Цитарабин-Рус показан к применению у взрослых и детей.

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

Высокодозная цитарабиновая терапия:

- Рефрактерные к терапии неходжкинские лимфомы.
- Рефрактерный к терапии острый нелимфобластный и/или лимфобластный лейкоз, а также варианты с неблагоприятным прогнозом.
- Рецидивы острых лейкозов.
- Вторичные лейкозы после предшествующей химиотерапии и/или лучевой терапии.
- Манифестный лейкоз после трансформации прелейкозов.
- Острый нелимфобластный лейкоз у пациентов в возрасте моложе 60 лет (для консолидации ремиссии).
- Бластные кризы при хроническом миелолейкозе.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Схема и метод применения варьируют при использовании разных режимов химиотерапии. В каждом индивидуальном случае следует обращаться к специальной литературе.

Режим дозирования

Индукционная и консолидирующая терапия с применением препарата Цитарабин-Рус при острых лейкозах должна проводиться только в условиях стационара, под контролем опытных онкологов и при обеспечении тщательного наблюдения.

Средняя суточная доза – 100–200 мг/м². Для пациентов пожилого возраста или с пониженными резервами кроветворения суточная доза не должна превышать 50–70 мг/м².

Индукция ремиссии при острых лейкозах

В комбинации с другими противоопухолевыми препаратами – 100 мг/м²/сутки в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 7 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 Цитарабин-Рус в дозе 2–3 г/м² поверхности тела в виде внутривенной инфузии продолжительностью 1–3 ч, с 12-часовым интервалом, в течение 2–6 дней в виде монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

Подкожное введение: обычно 20–100 мг/м² поверхности тела в зависимости от показания и схемы лечения.

Инtrateкальная терапия

При остром лейкозе доза препарата Цитарабин-Рус составляет 5–75 мг/м². 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/м² поверхности тела каждые 4 дня до нормализации показателей цереброспинальной жидкости, за чем следует еще одно дополнительное введение. Однако, дозировка и интервалы между введениями доз зависят от клинической ситуации.

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 центральной нервной системы (ЦНС) (см. в разделе 4.4).

Дети

Режим дозирования у детей совпадает с режимом дозирования у взрослых пациентов.

Способ применения

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

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата и при работе с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6. Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

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 том числе 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).

Особые указания

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

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 $1000/\text{мм}^3$ следует приостановить или модифицировать терапию. Количество 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, желудочно-кишечного тракта (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 ($2\text{--}3 \text{ г/м}^2$) 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 возрасти вероятность токсичности со стороны ЦНС. Пациентам с нарушенной функцией 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 Цитарабин-Рус, 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, Цитарабин-Рус может приводить к развитию гиперурикемии вследствие быстрого распада опухолевых клеток. Рекомендуется проводить профилактику гиперурикемии у пациентов с высоким содержанием бластных клеток или с большими опухолевыми массами (например, при неходжкинских лимфомах).

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 Цитарабин-Рус, 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 Цитарабин-Рус непосредственно до и во время проведения диализа.

Вспомогательные вещества

1 мл лекарственного препарата содержит около 229 мкг натрия. Это следует учитывать при диете с контролируемым уровнем содержания натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 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

Женщины детородного возраста/контрацепция у мужчин и женщин

Из-за потенциальной генотоксичности, пациенткам с репродуктивным потенциалом рекомендовано использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 6 месяцев после приема последней дозы цитарабина. Из-за потенциальной генотоксичности, пациентам мужского пола, имеющим партнершу детородного возраста,

рекомендовано использовать высокоэффективные методы контрацепции - во время лечения и в течение 3 месяцев , после приема последней дозы цитарабина.

Беременность

Исследования применения цитарабина у женщин в период беременности не проводились, поэтому применение препарата в период беременности противопоказано. Известно, что цитарабин проявляет тератогенные свойства у некоторых видов животных. Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать исключить возможность беременности.

У матерей, получавших цитарабин во время беременности (в виде монотерапии: или в комбинации с другими препаратами) рождались нормальные младенцы; некоторые из этих младенцев родились преждевременно или имели низкую массу тела при рождении. Некоторых из нормальных младенцев наблюдали в возрасте от шести недель до семи лет после воздействия препарата и у них не было выявлено отклонений от нормы. Один младенец без явной патологии умер в возрасте 90 дней от гастроэнтерита

Были получены сообщения о врожденных аномалиях развития, в частности, когда плод подвергался системной терапии цитарабином в течение первого триместра. Аномалии включали дефекты дистальных отделов верхних и нижних конечностей и деформации конечностей и ушных раковин. Также сообщалось о случаях развития панцитопении, лейкопении, анемии, тромбоцитопении, водно-электролитных нарушений, транзиторной эозинофилии, повышения концентрации иммуноглобулинов М и гиперперксии, сепсиса и летального исхода во время неонатального периода у новорожденных, которые были подвержены воздействию цитарабина в период до рождения. Некоторые из этих детей были недоношенными.

Беременным женщинам, получавшим цитарабин, делали аборт по медицинским показаниям. Имеются сообщения как о нормальных плодах, так и о плодах, на которые препарат оказал воздействие, в том числе о плодах с увеличением селезенки и хромосомной аномалией (трисомия в группе C) в тканях хориона.

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 потенциальных рисках для плода и целесообразности сохранения 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 Цитарабин-Рус. В связи с этим, на основании важности лекарственной терапии для матери, необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания во время терапии препаратом Цитарабин-Рус и по крайней мере в течение одной недели после последней дозы, либо об отмене лечения.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данные о влиянии терапии препаратом Цитарабин-Рус 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 могут быть менее выражены, если препарат вводить в виде инфузии. При применении высоких доз (2–3 г/м²) 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. 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.

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

Резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) 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)

<i>Инфекции и инвазии</i>	
Очень часто	Сепсис, пневмония и инфекция ^a
Частота неизвестна	Воспаление подкожной клетчатки в месте инъекции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто	Недостаточность функции костного мозга, тромбоцитопения, анемия, мегалобластическая анемия, лейкопения и снижение количества ретикулоцитов
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Частота неизвестна	Анафилактическая реакция, аллергический отек
<i>Нарушения метаболизма и расстройства питания</i>	
Частота неизвестна	Пониженный аппетит (вплоть до потери аппетита)
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Частота неизвестна	Нейротоксичность, неврит, головокружение и головная боль
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Частота неизвестна	Конъюнктивит ^b

<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Частота неизвестна	Перикардит, синусовая брадикардия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Частота неизвестна	Тромбофлебит
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Частота неизвестна	Одышка, боль в ротоглотке, апноэ, пневмония, диффузный интерстициальный пневмонит
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
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
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Очень часто	Отклонение от нормы показателей функции печени
Частота неизвестна	Желтуха
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень часто	Алоpecia, сыпь
Часто	Кожная язва
Частота неизвестна	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, крапивница, зуд и лентиго (пигментные пятна)
<i>Нарушения со стороны скелетной мускулатуры, костей и соединительной ткани</i>	
Очень часто	Цитарабиновый синдром
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Частота неизвестна	Нарушение функции почек, задержка мочи, гиперурикемия, уратная нефропатия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения препарата</i>	
Очень часто	Лихорадка
Частота неизвестна	Боль в грудной клетке, реакция в месте инъекции ^в
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто	Отклонение от нормы результата биопсии костного мозга, не соответствующей норме результат анализа мазка крови

Примечание: 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, 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)

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

а – изменение личности было зарегистрировано в сочетании с дисфункцией головного мозга и мозжечка

б – с последующим летальным исходом

Описание отдельных нежелательных реакций

У пациентов, получавших экспериментальную терапию средними дозами цитарабина (1 г/м²) в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами (М-АМСА, 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.

Инtrateкальное применение

Наиболее часто регистрируемыми реакциями, возникающими после инtrateкального 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 инtrateкального 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 инtrateкальное введение цитарабина, развилась слепота

Сообщения 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 национальную систему 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)

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://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/м² 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: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги пиримидина.

Код АТХ: L01BC01

Механизм действия

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

После внутривенного введения цитарабин быстро и почти полностью превращается 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 деаминазы 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/м² 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

1 Н раствор натрия гидроксида – до получения pH 7,7

1 Н раствор хлористоводородной кислоты – до получения pH 7,7

Вода для инъекций – до 1,0 мл.

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

При температуре не выше 30°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл препарата помещают во флаконы бесцветного стекла I типа по USP вместимостью 3 мл, укупоренные серыми пробками резиновыми из бромбутиловой резины, закатанные колпачками алюминиевыми и пластиковыми крышками типа flip-off, обеспечивающими контроль первого вскрытия.

По 5 мл препарата помещают во флаконы бесцветного стекла I типа по USP вместимостью 5 мл, укупоренные серыми пробками резиновыми из бромбутиловой резины, закатанные колпачками алюминиевыми и пластиковыми крышками типа flip-off, обеспечивающими контроль первого вскрытия.

По 10 мл препарата помещают во флаконы бесцветного стекла I типа по USP вместимостью 10 мл, укупоренные серыми пробками резиновыми из бромбутиловой резины, закатанные колпачками алюминиевыми и пластиковыми крышками типа flip-off, обеспечивающими контроль первого вскрытия.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Так как цитарабин обладает тератогенными и мутагенными свойствами, при работе с препаратом Цитарабин-Рус 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.

После вскрытия содержимое каждого флакона следует использовать немедленно, не помещая на хранение. В качестве растворителя для цитарабина обычно используют воду для инъекций, 0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы.

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата перед применением

Препарат Цитарабин-Рус 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 Цитарабин-Рус можно использовать 0,9 % раствор натрия хлорида.

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

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Манас Мед»

119530, г. Москва, Очаковское шоссе, д. 34, офис Б-601

+7 495 269-77-51, +7 495 446-37-47

E-mail: manashmed@inbox.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Манас Мед»

119530, г. Москва, Очаковское шоссе, д. 34, офис Б-601

+7 495 269-77-51, +7 495 446-37-47

E-mail: manashmed@inbox.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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