

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ЦИТАРАБІН (CYTARABINE)

Склад:

діюча речовина: 1 мл розчину містить 100 мг цитарабіну;

допоміжні речовини: макрогол 400, TRIS буфер, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину.

Код АТС L01B C01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Як монотерапія або у комбінації з іншими антибластомними засобами для досягнення та підтримання ремісії при гострому нелімфоцитарному лейкозі у дорослих та дітей; при інших видах лейкозів, таких як гострий лімфоцитарний лейкоз та хронічна мієлоцитарна лейкемія (фаза бластного кризу); як монотерапія або у комбінації з іншими антинеопластичними агентами; кращі результати зазвичай досягаються при комбінованому лікуванні. Ремісія, індукована цитарабіном, без подальшої підтримуючої терапії є короткотривалою.

Цитарабін експериментально застосовували для лікування різних видів новоутворень. Загалом у невеликої кількості пацієнтів з солідними пухлинами була позитивна відповідь; у складі комбінованої терапії (LSA2L2) для лікування неходжкінської лімфоми у дітей.

Терапія високими дозами у комбінації з додатковими протираковими препаратами для хіміотерапії або без них є ефективним для лікування лейкемії, асоційованої з особливим ризиком вторинного лейкозу внаслідок проведеної хіміотерапії та/або радіотерапії, рефрактерного лейкозу та рецидиву гострого лейкозу.

Протипоказання.

Мієлодепресія, викликана застосуванням лікарських засобів; підвищена чутливість до компонентів цитарабіну; гострі інфекційні захворювання, ниркова та печінкова недостатність.

Спосіб застосування та дози.

При внутрішньому застосуванні цитарабін неактивний. Схема та метод введення змінюють залежно від програми терапії, яку застосовують. Цитарабін можна вводити за допомогою внутрішньовенної інфузії або ін'єкції, підшкірно (п/ш).

Стандартна доза: при гострому нелімфоцитарному лейкозі для індукції ремісії звичайними дозами цитарабіну у комбінації з іншими протипухлинними засобами препарат застосовувати по 100 мг/м²/добу у вигляді безперервної в/в інфузії протягом 7 днів або 100 мг/м²/добу внутрішньовенно кожні 12 годин 7 днів підряд.

Високі дози: 2-3 г/м² як в/в інфузії протягом 1-3 годин кожні 12 годин протягом 2-6 днів разом з додатковими засобами для хіміотерапії або без них.

Підшкірні дози: найчастіше препарат можна призначити у дозі 20-100 мг/м² залежно від показання та схеми лікування.

Побічні реакції.

З боку органів кровотворення: анемія, лейкопенія, зниження кількості ретикулоцитів, тромбоцитопенія, мегалобластоз. Зниження рівня лейкоцитів має двофазовий характер. Незалежно від початкового рівня лейкоцитів, дози або схеми терапії початкове зниження кількості лейкоцитів відзначається у перші 24 години, а найнижчі показники досягаються на 7-9-ту добу. Потім спостерігається короточасний підйом з максимумом десь на 12-ту добу. При другому і більш глибокому зниженні найнижчий рівень відзначається на 15-24-ту добу. У наступні 10 діб кількість лейкоцитів швидко зростає вище початкового рівня. Тромбоцитопенія відзначається з 5-ї доби і досягає найбільшої вираженості на 12-15-ту добу. Потім у наступні 10 діб відбувається швидка нормалізація кількості тромбоцитів.

З боку травної системи: пакреатит, утворення виразок стравоходу, нудота, блювання, запалення або покриття виразками слизової оболонки порожнини рота або анальної ділянки, анорексія; біль у животі, езофагіт, діарея, шлунково-кишкова кровотеча.

З боку центральної та периферичної нервової системи: нейротоксичність, неврит, запаморочення, головний біль, парестезії, незвична втомлюваність, сплутаність свідомості, втрата пам'яті, судоми, тремор, дизартрія.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: набряк легенів, дифузний інтерстиціальний пневмоніт, відчуття нестачі повітря, біль у горлі.

Алергічні реакції: висип, пропасниця, кон'юнктивіт, анафілактичні реакції, алергічний набряк, свербіж, кропив'янка.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: затримка сечі, підвищення рівня сечової кислоти у плазмі крові, порушення функції нирок.

З боку системи згортання крові: тромбофлебіт.

З боку репродуктивної системи: аменорея, азоспермія.

Інфекції та інвазії.

Інфекції вірусні, бактерійні, грибові, паразитарні або сапрофітні будь-якої локалізації можуть бути пов'язані із застосуванням цитарабіну у вигляді монотерапії або у комбінації з іншими імуносупресорами у дозах, які пригнічують клітинний і гуморальний імунітет. Ці інфекції частіше слабо виражені, але можуть бути тяжкими і навіть летальними.

Синдром цитарабіну.

Описаний синдром цитарабіну. Він характеризується гарячкою, міалгією, болем у кістках, іноді – болем у грудній клітці, макулопапульозним висипом, кон'юнктивітом і нездужанням.

Зазвичай він виникає через 6-12 годин після застосування препарату. Показано, що у плані профілактики і лікування цього синдрому ефективні кортикостероїди. Якщо, на думку лікаря, ця симптоматика підлягає терапії, слід призначити кортикостероїди і не припиняти застосування цитарабіну.

Інфекційні захворювання та інвазії: пневмонія, сепсис, флегмона у місці введення ін'єкції.

Розлади з боку імунної системи: анафілактичний шок.

Розлади серцевої діяльності: перикардит.

Гепатобілярні розлади: порушення функції печінки, жовтяниця.

Захворювання шкіри та підшкірної клітковини: покриття шкіри виразками, алопеція, поява ластовиння.

Загальні розлади та стан місця введення препарату: біль у грудях, гарячка, реакція у місці введення ін'єкції (біль та запалення у місці підшкірної ін'єкції).

Терапія високими дозами.

Інфекційні захворювання та інвазії: сепсис, абсцес печінки.

Розлади нервової системи: кома; дисфункція головного мозку і мозочка, у тому числі зміна особистості; сонливість; судоми; периферичні моторні та сенсорні нейропатії.

Розлади зору: токсична дія на рогівку, геморагічний кон'юнктивіт.

Розлади серцевої діяльності: кардіоміопатія з летальним наслідком.

Розлади органів дихання, грудної клітки та середостіння: респіраторний дистрес-синдром у дорослих, набряк легенів.

Розлади органів травлення: некроз тонкої кишки, некротичний коліт, утворення виразок у шлунково-кишковому тракті (включаючи кістозний пневматоз кишечника, що призводить до перитоніту).

Гепатобіліарні розлади: пошкодження печінки з гіпербілірубінемією.

Захворювання шкіри та підшкірної тканини: шкірний висип з подальшою десквамацією, алопеція.

У хворих, яким застосовували експериментальну програму терапії, що включає проміжні дози цитарабіну (1 г/м^2) з іншими хіміотерапевтичними агентами (мета-АМСА, даунорубіцин, VP-16) або без них, розвинувся дифузний інтерстиціальний пульмоніт, причина якого залишилася нез'ясованою, однак він міг бути пов'язаний з терапією цитарабіном.

Повідомлялося, що після експериментальної терапії високими дозами цитарабіну з приводу рецидивів лейкозу спостерігався синдром раптового респіраторного дистресу, який швидко прогресував до набряку легенів і кардіомегалії, яка визначалася рентгенологічним методом. Повідомлялося про летальний наслідок.

Передозування.

Антидоту не існує. Неприйнятне прискорення необоротної нейротоксичної дії і настання летального наслідку мали місце після здійснення 12 інфузій тривалістю по 1 годині кожні 12 годин у разовій дозі $4,5 \text{ г/м}^2$.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату у період вагітності не рекомендується. Цитарабін слід призначати жінкам репродуктивного віку лише у випадках, коли очікуваний корисний ефект переважає над ризиком такої терапії для матері та дитини. Жінкам репродуктивного віку рекомендовано запобігати виникненню вагітності, застосовувати адекватну контрацепцію. Якщо пацієнтка завагітніла під час застосування препарату, її слід поінформувати про можливий шкідливий вплив на плід.

У матерів, які у період вагітності приймали цитарабін (як монотерапію або у комбінації з іншими препаратами), народжувалися здорові діти. Деякі з цих дітей були недоношеними або народилися з низькою масою тіла.

Повідомлялося про вроджені патології, зокрема коли плід зазнав системної терапії цитарабіном протягом I триместру. Такі патології включають дефекти дистальних відділів верхніх та нижніх кінцівок та деформацію вух.

Повідомлялося про розвиток панцитопенії, лейкопенії, анемії, тромбоцитопенії, відхилення рівня електролітів, скороминущої еозинофілії, підвищенні рівня IgM та гіперпірексії, сепсису та летального наслідку протягом неонатального періоду у дітей, які зазнали впливу цитарабіну в утробі. Деякі з цих дітей також були недоношеними.

Деяким вагітним жінкам, які приймали цитарабін, переривали вагітність за медичними показаннями. Були одержані повідомлення про нормальні плоди та про плоди з вадами, які включали спленомегалію та трисомію C-хромосоми у хоріонічній тканині.

Є певний, але значно менший ризик, якщо терапію розпочинати протягом II або III триместрів. Хоча пацієнтки, яких лікували протягом усіх трьох триместрів, народжували здорових дітей, необхідно спостерігати за такими дітьми.

Невідомо, чи екскретується цитарабін у грудне молоко, у зв'язку з цим рекомендується припинити годування груддю під час проведення терапії цитарабіном матерям-годувальницям.

Діти.

Цитарабін застосовують дітям будь-якого віку.

Особливості застосування.

Загальні.

Цитарабін призначають тільки лікарі, які мають досвід протипухлинної терапії.

У період індукції ремісії хворі повинні знаходитися в умовах спеціалізованого стаціонару з відповідним лабораторним і реанімаційним устаткуванням, достатнім для контролю переносимості препарату, захисту та підтримки стану пацієнта при токсичній дії препарату. Основна токсична дія цитарабіну – пригнічення діяльності кісткового мозку та розвиток лейкопенії, тромбоцитопенії та анемії. Менш серйозні прояви токсичності включають нудоту, блювання, діарею, біль у животі, утворення виразок у ротовій порожнині та порушення функції печінки.

Перед призначенням цитарабіну необхідно порівняти потенційну користь для хворого і ризик розвитку токсичних явищ. Перед таким порівнянням або перед початком терапії лікар повинен ознайомитися з наведеними нижче рекомендаціями.

У деяких пацієнтів у місці введення ін'єкції або інфузії виникав тромбофлебіт, а при підшкірному введенні пацієнти рідко відзначали біль та запалення у місці введення препарату. Проте у більшості випадків пацієнти добре переносили препарат.

Сумарна переносима доза може бути вищою, якщо пацієнти отримують препарат швидкими внутрішньовенними ін'єкціями, а не повільними інфузіями. Цей феномен пов'язаний зі швидкою інактивацією препарату і короткочасністю впливу розчинів високих концентрацій на чутливі нормальні і пухлинні клітини після швидкого введення. Нормальні та пухлинні клітини відповідають на різні способи введення препарату практично однаково і чітких клінічних переваг будь-якого з цих способів введення не встановлено.

Гематологічні ефекти.

Цитарабін має потужну пригнічувальну дію на кістковий мозок. Ступінь тяжкості залежить від дози та схеми введення. Терапію у пацієнтів з існуючим раніше пригніченням кісткового мозку, спричиненим лікарськими засобами, слід починати обережно. Пацієнти, які одержують препарат, повинні перебувати під ретельним медичним наглядом, а в період здійснення індукції ремісії необхідно щодня визначати кількість лейкоцитів і тромбоцитів у крові. Після зникнення бластних кліток з периферичної крові слід проводити регулярні дослідження кісткового мозку. Якщо пригнічення препаратом кісткового мозку призвело до зниження кількості тромбоцитів до 50000 і нижче або зниження кількості поліморфноядерних гранулоцитів до 1000/мм³ і нижче, слід розглянути питання про припинення або зміну терапії. Кількість формених елементів у периферичній крові може продовжувати знижуватися і після відміни препарату, досягаючи мінімуму через 12-24 дні після припинення терапії.

У разі наявності показань після появи певних ознак відновлення кісткового мозку можна знову розпочинати терапію. Має бути наявним устаткування для лікування потенційно летальних ускладнень пригнічення кісткового мозку (інфекцій внаслідок гранулоцитопенії і порушення інших механізмів захисту, а також кровоточивості внаслідок тромбоцитопенії).

При лікуванні цитарабіном мали місце випадки анафілактичної реакції. Повідомлялося про анафілаксію, яка призводила до гострого кардіопульмонального шоку та вимагала реанімаційних заходів. Це мало місце одразу ж після внутрішньовенного введення цитарабіну.

Схеми щодо застосування високих доз.

При застосуванні високодозових схем (2-3 г/м²) терапії цитарабіном описані тяжкі, інколи летальні токсичні реакції з боку центральної нервової системи, шлунково-кишкового тракту та легенів (які відрізняються від тих, що спостерігаються при стандартних режимах терапії цитарабіном). Ці явища включають: оборотне пошкодження рогівки та геморагічний кон'юнктивіт, якого можна уникнути або зменшити шляхом профілактичного застосування очних крапель з кортикостероїдами; дисфункцію головного мозку і мозочка, у тому числі зміну особистості, сонливість, судоми та кому, зазвичай оборотні; тяжкі виразки слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, включаючи кістозний пневматоз кишечника, що призводить до перитоніту, сепсис та абсцес печінки, набряк легенів; пошкодження печінки з гіпербілірубінемією, некрози тонкої кишки, некротизуючий коліт.

Після застосування високих доз цитарабіну мала місце тяжка, а іноді летальна легенева токсичність, респіраторний дистрес-синдром дорослих та набряк легенів. Повідомлялося, що після експериментальної терапії високими дозами цитарабіну з приводу рецидивів лейкозу

спостерігався раптовий респіраторний дистрес-синдром, що швидко прогресував до набряку легенів і кардіомегалії (яка визначалася рентгенологічним методом).

Повідомлялося про випадки кардіоміопатії з летальними наслідками після проведення експериментальної терапії високими дозами цитарабіну та циклофосфаміду при підготовці до трансплантації кісткового мозку. Це може залежати від схеми лікування.

У дорослих хворих із гострим нелімфоцитарним лейкозом при поєднаному застосуванні високих доз цитарабіну, даунорубіцину і аспарагінази спостерігалася периферична моторна і сенсорна нейропатія. Хворі, які одержують високі дози цитарабіну, вимагають ретельного нагляду, оскільки для запобігання необоротним неврологічним порушенням може знадобитися зміна доз або режиму застосування препарату.

Зрідка описувалася поява вираженого шкірного висипу з подальшою десквамацією. Повна алопеція частіше спостерігається при застосуванні високодозових, а не стандартних схем терапії цитарабіном. Повідомлялося, що бензиловий спирт у якості розчинника пов'язаний з розвитком летального «Гаспінг-синдрому» у недоношених дітей.

При швидкому внутрішньовенному введенні високих доз у пацієнтів часто спостерігалася блювання, яке могло тривати протягом кількох годин після ін'єкції. Ця дія препарату може бути менш вираженою при проведенні інфузій.

Стандартні схеми дозування.

При лікуванні за допомогою стандартних схем дозування цитарабіну у комбінації з іншими препаратами повідомлялося про біль у животі (перитоніт) та коліт з позитивною реакцією на приховану кров, із супутніми нейтропенією та тромбоцитопенією. Пацієнти реагували на консервативне медикаментозне лікування. У дітей з гострим мієлобластним лейкозом повідомлялося про відстрочений прогресуючий висхідний параліч, що призводив до летальних наслідків після внутрішньовенного введення цитарабіну у стандартних дозах у комбінації з іншими лікарськими засобами.

Функція печінки та/або нирок.

Очевидно, печінка нейтралізує значну частину застосованої дози цитарабіну. Зокрема, у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки можуть з більшою вірогідністю розвиватися токсичні ефекти на ЦНС після терапії високими дозами цитарабіну. Слід з обережністю застосовувати препарат і знижувати його дозу хворим із порушеною функцією печінки або нирок.

Необхідно періодично контролювати стан кісткового мозку, функцію печінки і нирок у пацієнтів, які одержують цитарабін.

Синдром лізису пухлини.

Як і інші цитотоксичні препарати, цитарабін може спричиняти гіперуремію внаслідок швидкого лізису неопластичних клітин. Лікаря слід контролювати рівень сечової кислоти у крові і бути готовим до усунення гіперуремії медикаментозними або іншими методами. У пацієнтів, які отримують цитарабін у комбінації з іншими препаратами, відзначалися випадки гострого панкреатиту.

Пригнічення імунітету/підвищена чутливість до інфекцій.

Введення живих або живих атенуйованих вакцин пацієнтам з імунодефіцитом внаслідок застосування хіміотерапії, включаючи цитарабін, може призвести до розвитку серйозних або летальних інфекцій. Слід уникати вакцинації живими вакцинами пацієнтів, яким застосовують цитарабін. Можна вводити інактивовані вакцини, проте реакція на такі вакцини може виявитися послабленою.

Доклінічні дані з безпеки.

Цитарабін спричиняє виражене ушкодження хромосом, у т. ч. розриви хроматид; є повідомлення про пухлинну трансформацію клітин гризунів.

Стабільність і сумісність після введення.

Якщо препарат розведений водою для ін'єкцій, 5 % розчином глюкози або 0,9 % розчином натрію хлориду до концентрації 0,5 мг/мл і зберігається у скляних бутлях або пластикових мішках при кімнатній температурі, то він залишається стабільним протягом 7 діб. При

аналогічному розведенні до концентрації 8-32 мг/мл у 5 % розчині декстрази на воді, 5 % розчині глюкози на 0,2 % розчині хлориду натрію і в 0,9 % розчині хлориду натрію і при зберіганні у скляних пляшках або пластикових мішках цитарабін стабільний при кімнатній температурі, при -20 °С і +4 °С. Цитарабін стабільний протягом 8 діб при кімнатній температурі у концентрації 2 мг/мл у присутності калію хлориду у кількості, еквівалентній 50 мекв/500 мл у 5 % розчині глюкози і 0,9 % розчині натрію хлориду. Цитарабін також стабільний протягом 7 днів при кімнатній температурі і при +8 °С, розведений до концентрації 0,2-1 мг/мл у присутності бікарбонату натрію у кількості, еквівалентній 50 мекв/л у 5 % розчині глюкози на воді або 5 % розчині глюкози на 0,2 % розчині натрію хлориду при зберіганні у скляних бутлях або пластикових мішках.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Залежно від індивідуальної переносимості цитарабін може впливати на здатність керувати транспортними засобами та механізмами, тому під час лікування не слід керувати автотранспортом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дигоксин. Оборотно зниження рівноважної плазмової концентрації дигоксину та ниркової екскреції глікозиду спостерігалось у пацієнтів, які одержують бета-ацетилдигоксин та схеми хіміотерапії, які включають циклофосфамід, вінкристин та преднізон у поєднанні або без цитарабіну, або прокарбазину. Рівноважні плазмові концентрації дигітоксину не змінювалися. Отже, слід контролювати плазмові рівні дигоксину у пацієнтів, які одержують однакові режими комбінованої хіміотерапії. У якості альтернативи таким пацієнтам можна призначати дигітоксин.

Гентаміцин. Проведені *in vitro* дослідження взаємодії між гентаміцином та цитарабіном виявили існування зв'язаного з цитарабіном антагонізму відносно чутливих штамів *K. pneumoniae*. Це дослідження дає можливість передбачити, що у хворих, які отримують супутнє лікування гентаміцином з приводу інфекцій, викликаних *K. pneumoniae*, відсутність швидкого терапевтичного ефекту може свідчити про необхідність повторної оцінки антибактеріальної терапії.

Фторцитозин. Клінічні дані свідчать про можливість зниження ефективності фторцитозину у період терапії цитарабіном. Це може бути пов'язано з потенційно конкурентним інгібуванням його включення.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цитарабін, аналог піримідинового нуклеозиду, є антинеопластичним агентом, що пригнічує синтез дезоксірибонуклеїнової кислоти (ДНК). Він також має противірусні та імуносупресорні властивості.

Механізм цитотоксичності *in vitro*: основна дія цитарабіну – це пригнічення синтезу дезоксцитидину, хоча пригнічення цитидилових кіназ та включення сполуки до нуклеїнових кислот також може відігравати роль у цитостатичній та цитотоксичній дії препарату на клітини.

Фармакокінетика.

Цитарабін дезамінується до арабінофуранозилурацилу у печінці та нирках. Після внутрішньовенного введення пацієнту тільки 5,8 % застосованої дози виводиться у незміненому вигляді з сечею протягом 12-24 годин. 90 % дози виводиться у вигляді дезамінованого препарату.

Цитарабін швидко метаболізується, головним чином печінкою, а також нирками. Після одноразових високих внутрішньовенних доз у більшості пацієнтів протягом 15 хвилин рівні препарату в крові знижуються до рівнів, які не піддаються вимірюванню. У деяких пацієнтів

через 5 хвилин після ін'єкції рівень циркулюючого препарату був таким, який неможливо виявити.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Несумісність. Відомо, що цитарабін фізично несумісний з гепарином, інсуліном, 5-фторурацилом, пеніцилінами, такими як оксацилін та пеніцилін-G, та метилпреднізолону натрію сукцинатом.

Цитарабін за умови дотримання зазначених концентрацій і розведенні у 5 % розчині глюкози протягом 8 годин сумісний із такими лікарськими препаратами: цитарабін 0,8 мг/мл і цефалотин натрію 1 мг/мл; цитарабін 0,4 мг/мл і преднізолону натрію фосфат 0,2 мг/мл; цитарабін 16 мкг/мл і вінкристину сульфат 4 мкг/мл.

Цитарабін також є фізично сумісним з метотрексатом.

Термін придатності. 2 роки

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Категорія відпуску. За рецептом.