Алексан



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл	**1 фл.**
цитарабин	20 мг	100 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия лактат, молочная кислота, вода д/и.

5 мл - флаконы стеклянные (1) - пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл	**1 фл.**
цитарабин	50 мг	500 мг

Вспомогательные вещества: натрия лактат, молочная кислота, вода д/и.

10 мл - флаконы (1) - пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл	**1 фл.**
цитарабин	50 мг	1 г

Вспомогательные вещества: натрия лактат, молочная кислота, вода д/и.

20 мл - флаконы (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат. Относится к группе антиметаболитов пиримидинового обмена и является S-фазоспецифичным препаратом. Тормозит синтез ДНК. В результате фосфорилирования превращается в арабинозил цитозинтрифосфат (Ара-ЦТФ), который конкурентно ингибирует ДНК-полимеразу. Кроме того, имеются данные, что синтез ДНК ингибируется также за счет встраивания цитарабина в молекулу ДНК и РНК.

Возможное развитие резистентности к цитарабину связано с ингибированием мембранного транспорта, дефицитом фосфорилирующих ферментов, повышенной активностью инактивирующих ферментов, сниженным сродством ДНК-полимеразы или повышенным пулом деокси-ЦТФ. Цитотоксическое действие достигается при создании постоянных высоких внутриклеточных концентраций Ара-ЦТФ.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

При непрерывной в/в инфузии цитарабина в обычной дозе (100-200 мг/м^2 поверхности тела) достигаются концентрации 0.04-0.6 мкмоль/л. При п/к введении C_{max} в плазме достигается в течение 20-60 мин, затем происходит двухфазное снижение концентрации.

Цитарабин проникает через ГЭБ. После непрерывной инфузии в спинномозговой жидкости достигается концентрация, составляющая 10-40% от концентрации в плазме.

Связывание с белками плазмы - 15%.

Метаболизм

После в/в введения цитарабин под действием цитидиндезаминазы быстро и практически полностью биотрансформируется в печени и в других тканях в неактивный урацил-метаболита (Ара-У). Незначительная часть цитарабина подвергается фосфорилированию под действием киназ на внутриклеточном уровне, в результате чего образуется активный метаболит Ара-ЦТФ.

Выведение

$T_{1/2}$ в начальной (α-фаза) фазе составляет 10 мин, в конечной (β-фаза) – примерно 1-3 ч.

Из-за минимальной активности дезаминазы в ЦНС выведение цитарабина из спинномозговой жидкости происходит медленно, при этом $T_{1/2}$ составляет 2-11 ч.

В неизменном виде почками выводится 4-10% введенной дозы. В первые 24 ч 71-96% введенного препарата обнаруживается в моче в виде Ара-У.

Показания к применению:

— острый нелимфобластный и/или лимфобластный лейкоз (для индукции ремиссии, а также в качестве поддерживающей терапии);

— профилактика и лечение нейролейкоза (интратекальное введение как в виде монотерапии, так и 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 лимфобластный и/или нелимфобластный 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 моложе 60 лет (для консолидации ремиссии);

— бластные кризы при хроническом миелолейкозе.

Относится к болезням:

- Лейкоз
- Лимфома
- Миелома

Противопоказания:

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— повышенная чувствительность к цитарабину и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при печеночной и/или почечной недостаточности (в связи с повышенным риском развития нейротоксичности, особенно при проведении высокодозной терапии), при лекарственно-индуцированном угнетении кроветворения, инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками, острых инфекционных заболеваниях вирусной (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий герпес), грибковой или бактериальной этиологии (риск развития тяжелых осложнений и генерализации процесса), заболеваниях, при которых существует повышенный риск развития гиперурикемии (подагра или уратный нефролитиаз).

Способ применения и дозы:

Схема и метод применения препарата Алексан варьируют при использовании разных режимов химиотерапии. Перед назначением препарата следует обратиться к специальной литературе. Алексан можно вводить в/в струйно или капельно, п/к, в/м (обычно применяется только при проведении терапии, направленной на поддержание ремиссии), а также интратекально. Средняя суточная доза - 100-200 мг/м^2 поверхности тела, для **пациентов пожилого возраста или с пониженными резервами кроветворения** - 50-70 мг/м^2 поверхности тела.

Для *индукции ремиссии при острых лейкозах* в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами назначают по 100 мг/м^2 поверхности тела/сут в виде непрерывной в/в инфузии в течение 7 дней или 100 мг/м^2 поверхности тела в/в каждые 12 ч 7 дней подряд. Всего проводят 4-7 лечебных курса. Интервалы между курсами - не менее 14 дней.

При *высокодозной терапии для лечения лейкозов с плохим прогнозом, а также рефрактерных лейкозов и рецидивов* Алексан назначают в дозе 2-3 г/м^2 поверхности тела в виде в/в инфузии продолжительностью 1-3 ч с 12-часовым интервалом в течение 2-6 дней в виде монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

При *интратекальном введении при остром лейкозе* доза Алексана составляет 5-75 мг/м^2 поверхности тела. Частота введения может колебаться от 1 раза/сут в течение 4 дней до 1 раза в 4 дня. Наиболее часто Алексан назначают по 30 мг/м^2 поверхности тела каждые 4 дня до нормализации показателей, далее следует еще одно дополнительное введение. Однако дозы и интервалы между введениями зависят от клинической ситуации. В связи с тем, что дозы и режим введения Алексана зависят от специально разработанных схем полихимиотерапии, в каждом индивидуальном случае следует обращаться к специальной литературе.

При **почечной и печеночной недостаточности** нет необходимости снижать дозу препарата в случае применения Алексана в обычных дозах. Если проводится высокодозная терапия, то при выборе дозы следует принимать во внимание повышенный риск осложнений со стороны ЦНС.

Правила приготовления раствора для инфузий

Алексан в необходимой дозе разбавляют в 0.9% растворе натрия хлорида или в 5% растворе декстрозы.

Концентрация цитарабина не должна превышать 100 мг/мл.

Для проведения перфузии Алексан можно использовать в неразбавленном виде.

При интратекальном, люмбальном и интравентрикулярном введении можно использовать оригинальный раствор. Сначала следует произвести отбор 5-8 мл спинномозговой жидкости, смешать ее с раствором Алексана в шприце, а затем осуществить медленное обратное введение полученного раствора. Использование данного пути введения не сопряжено с риском системного токсического действия.

Побочное действие:

Побочные эффекты зависят от дозы, способа введения и длительности терапии.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия, мегалобластоз, ретикулоцитопения. Снижение числа лейкоцитов носит двухфазный характер, при этом первое максимальное снижение достигается к 7-9 дню. Затем следует кратковременный подъем с максимумом на 12-й день. При втором и более глубоком снижении минимальное число лейкоцитов отмечается в 15-24 дни. В последующие 10 дней количество лейкоцитов быстро возрастает. Снижение числа тромбоцитов отмечается к 5 дню, минимум отмечается 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 пищеварительной системы: тошнота, рвота, потеря аппетита, боли в животе, диарея, воспаление или изъязвление слизистой оболочки ЖКТ (в т.ч. ротовая полость, прямая кишка, реже - пищевод). Тошнота и рвота наиболее часто возникают вслед за быстрым в/в введением. При высокодозной терапии (2-3 г/м^2) изъязвления ЖКТ могут носить тяжелый характер, возможно развитие некротического колита, некрозов тонкой кишки, кистозного пневматоза кишечника, приводящего к перитониту.

Со стороны печени и поджелудочной железы: нарушение функции печени, желтуха. При высокодозной терапии - нарушение функции печени с гипербилирубинемией, сепсис, абсцесс печени. Сообщалось также об отдельных случаях развития тромбоза печеночных вен (синдром Бадда-Киари), а также панкреатита при проведении высокодозной терапии в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

Со стороны нервной системы: неврит, нейротоксичность, головная боль, головокружение. Нарушения со стороны ЦНС в основном отмечаются при проведении высокодозной терапии (преимущественно выявляются расстройства функции головного мозга и мозжечка) - нистагм, дизартрия, атаксия, спутанность сознания, изменения личности, сонливость, кома. Нарушения со стороны ЦНС носят обратимый характер. Также сообщалось о случаях периферической моторной и сенсорной невропатии и позднего прогрессирующего восходящего паралича. В отдельных случаях после интратекального введения отмечались тошнота, рвота, головокружение, лихорадка, возможно связанные с проведением люмбальной пункции. Также может проявляться кумулятивная нейротоксичность, особенно при коротких интервалах между введениями доз. При интратекальном введении препарата были описаны отдельные случаи некротизирующей лейкоэнцефалопатии, параплегии и слепоты.

Со стороны органов чувств: конъюнктивит (фотофобия, жжение в глазах, выраженное слезотечение), кератит; при высокодозной терапии - обратимый язвенный кератит, геморрагический конъюнктивит, расстройства зрения.

Со стороны костно-мышечной системы: при высокодозной терапии - миалгии и/или артралгии в области шеи и нижних конечностей. Описан единичный случай рабдомиолиза.

Со стороны дыхательной системы: боль в горле, одышка, пневмония, диффузный интерстициальный пневмонит (при применении в средних дозах 1 г/м^2), прогрессирующий респираторный дистресс-синдром, приводящий к отеку легких и кардиомегалии с возможным смертельным исходом (при применении высокодозной терапии).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: кардиомиопатия (в т.ч. фатальная при использовании цитарабина в высоких дозах в комбинации с циклофосфамидом), перикардит, транзиторная аритмия.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, задержка мочи, гиперурикемия или уратная нефропатия.

Дерматологические реакции: зуд, макуло-папулезная или уртикарная сыпь, появление пигментных пятен на коже, изъязвление кожи, алопеция; редко - тяжелая кожная сыпь, приводящая к десквамации.

Аллергические реакции: крапивница, анафилаксия, отек.

Местные реакции: воспаление подкожно-жировой клетчатки в месте инъекции.

Инфекционные осложнения: вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные или вызванные сапрофитной флорой инфекции любой локализации (в т.ч. сепсис), обычно легкой или средней степени тяжести, но могут быть тяжелыми и иногда фатальными (их развитие обусловлено снижением иммунитета).

Прочие: лихорадка, тромбофлебит; в отдельных случаях - синдром неадекватной выработки АДГ.

Через 6-12 ч после введения препарата Алексан может развиваться *цитарабиновый синдром:* лихорадка, боли в мышцах, боли в костях, иногда боли в области грудной клетки, пятнисто-папулезная сыпь, конъюнктивит, недомогание (установлена эффективность ГКС).

Передозировка:

Симптомы: хроническая передозировка может привести к тяжелому нарушению костномозгового кроветворения, которое может сопровождаться массивным кровотечением, развитием опасных для жизни инфекций, а также к проявлению нейротоксического действия.

Лечение: поскольку для цитарабина нет эффективных антидотов, каждое введение препарата следует осуществлять с осторожностью. При передозировке показана вспомогательная терапия (гемотрансфузия, антибиотикотерапия). В случае тяжелой передозировки, возникшей во время интратекального введения, следует провести повторные люмбальные пункции для обеспечения дренажа спинномозговой жидкости; возможно нейрохирургическое вмешательство с вентрикулолюмбальной перфузией.

Цитарабин может выводиться при гемодиализе, однако информация об эффективности гемодиализа при передозировке цитарабина отсутствует.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации. Во время терапии Алексаном, а также в течение 6 мес после окончания терапии **женщины и мужчины детородного возраста** должны применять надежные методы контрацепции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При одновременном применении Алексана с другими противоопухолевыми миелосупрессивными препаратами или лучевой терапией усиливается цитостатическая и иммуносупрессивная активность этих препаратов.

При применении полихимиотерапии с включением цитарабина отмечается обратимое снижение равновесной плазменной концентрации дигоксина за счет снижения всасывания (нарушение всасывания из-за токсического воздействия на слизистую оболочку кишечника), а также уменьшения почечной экскреции гликозида. 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 Klebsiella pneumoniae к гентамицину.

При одновременном применении Алексана с фторцитозином возможно снижение эффективности последнего.

Иммунодепрессанты (азатиоприн, хлорамбуцил, ГКС, циклофосфамид, циклоспорин, меркаптопурин, такролимус) повышают риск развития инфекционных осложнений при одновременном применении с Алексаном.

При одновременном применении Алексана с убитыми вирусными вакцинами возможно снижение образования антител за счет подавления цитарабином нормальных механизмов защиты.

При одновременном применении Алексана с живыми вирусными вакцинами возможно снижение образования антител, потенцирование репликации вируса, усиление побочных эффектов за счет подавления цитарабином нормальных механизмов защиты.

Фармацевтическое взаимодействие

Нельзя смешивать Алексан в одном шприце или капельнице с другими препаратами. Фармацевтически несовместим с гепарином, инсулином, метотрексатом, 5-фторурацилом, оксациллином, бензилпенициллином, метилпреднизолоном.

Особые указания и меры предосторожности:

При работе с препаратом следует соблюдать меры предосторожности, разработанные для обращения с цитостатиками. Не следует допускать контакта препарата с кожей и слизистыми оболочками, особенно со слизистой оболочкой глаз.

Индукционная и консолидирующая терапия с использованием препарата Алексан при острых лейкозах должно осуществляться в условиях специализированного стационара, под контролем опытных онкологов и при обеспечении тщательного наблюдения.

Необходимо регулярно определять количество форменных элементов крови, функцию костного мозга, печени и почек, а также уровень мочевой кислоты в сыворотке. У пациентов с высоким содержанием бластных клеток или с опухолями большого размера (при неходжинских лимфомах) рекомендуется проводить профилактику гиперурикемии.

При снижении тромбоцитов ниже 50 000/мкл или полиморфноядерных гранулоцитов ниже 1000/мкл следует прервать или модифицировать терапию. Количество форменных элементов периферической крови может продолжать падать после отмены препарата и достигать минимального уровня через 12-24 сут. При наличии показаний можно возобновлять терапию при появлении четких признаков восстановления кроветворения по результатам исследования костного мозга.

При проведении высокодозной терапии и интратекальной терапии нельзя использовать растворы, содержащие бензиловый спирт.

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

При проведении высокодозной терапии и при нарушении функции печени и почек может возрастать вероятность токсичности со стороны ЦНС.

Пациентам с нарушениями функции печени и почек препарат следует назначать с осторожностью и, возможно, в сниженной дозе.

Больные, получающие высокодозную терапию Алексаном, должны наблюдаться по поводу возможности развития невропатии, поскольку для предотвращения возникновения необратимых неврологических нарушений может потребоваться изменение доз или режима терапии. При появлении симптомов токсического влияния на ЦНС следует произвести оценку соотношения пользы и риска; такие же действия необходимы и при появлении первых симптомов аллергии.

При применении Алексана возможно развитие гиперурикемии за счет распада опухолевых клеток. Рекомендуется проводить профилактику гиперурикемии у пациентов с высоким содержанием бластных клеток или с опухолями

большго размера (например, неходжкинские лимфомы).

Вакцинация пациентов, которым проводится терапия Алексаном, должна проводиться крайне осторожно, после тщательной оценки гематологического статуса и с согласия врача-онколога. Интервал между окончанием иммуносупрессивной терапии и вакцинации зависит от вида иммуносупрессанта, основного заболевания и других факторов и варьирует от 3 мес до 1 года.

Пациентам, находящимся на гемодиализе, не следует вводить Алексан непосредственно до и во время проведения диализа, т.к. цитарабин выводится при гемодиализе.

Введение ГКС позволяет предотвратить или уменьшить проявления цитарабинового синдрома.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

При нарушениях функции почек

Пациентам с нарушениями функции почек препарат следует назначать с осторожностью и, возможно, в сниженной дозе.

С *осторожностью* следует назначать препарат при почечной недостаточности (в связи с повышенным риском развития нейротоксичности, особенно при проведении высокодозной терапии).

При нарушениях функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени препарат следует назначать с осторожностью и, возможно, в сниженной дозе.

С *осторожностью* следует назначать препарат при печеночной недостаточности (в связи с повышенным риском развития нейротоксичности, особенно при проведении высокодозной терапии).

Применение в пожилом возрасте

Средняя суточная доза для **пациентов пожилого возраста** - 50-70 мг/м^2 поверхности тела.

Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Aleksan