

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Араноза

МИНЗДРАВ РОССИИ
Р N000449/02-181220
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: Р N000449/02

Торговое наименование: Араноза

Группировочное наименование: арабинопиранозилметил нитрозомочевина

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций

Состав

1 флакон содержит:

активное вещество: Араноза 0,5 г

вспомогательные вещества: поливинилпирролидон низкомолекулярный

медицинский М.м. 12600 (ПВП) 0,5 г

кислота сорбиновая 0,004 г

Описание: сухая пористая масса белого цвета с желтоватым оттенком

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство

Код АТХ: L01AD

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Араноза обладает противоопухолевым действием. Цитотоксические эффекты обусловлены алкилированием структурных элементов ДНК, при этом ингибируется её синтез и подавляется деление опухолевых клеток. Препарат Араноза также частично ингибирует активность РНК-полимеразы I и РНК-полимеразы II.

По силе и спектру противоопухолевого действия препарат Араноза близка к нитрозомочевине. Имеет преимущество перед аналогами в большей широте терапевтических доз и в возможности применения в амбулаторных условиях.

Фармакокинетика

Препарат Араноза, как и другие нитрозомочевины, быстро исчезает из кровотока: через 15 минут после однократного внутривенного введения в плазме крови определяются следы препарата. Быстро распределяется в тканях и жидкостях организма (объем распределения 0,35 л/кг), плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Около 30 % неизменного

препарата выводится в первые два часа почками. При повторном введении наблюдается замедление элиминации препарата из крови. Препарат Араноза подвергается быстрому метаболическому превращению в печени с разрывом амидной связи и образованию арабинозы и мочевиносодержащих частей молекулы. Неизменная молекула препарата Араноза имеет слабовыраженную способность связываться с белками плазмы в отличие от образующихся метаболитов, находящихся в плазме в основном в виде комплексов с белками.

Показания к применению

- Меланома кожи
- Монотерапия нейроэндокринных опухолей различной локализации

Противопоказания

- повышенная чувствительность к препарату Араноза или другим компонентам препарата;
- общее тяжелое состояние пациента: в соответствии с международной шкалой оценки ECOG 2-4;
- нейтропения (ниже $1500/\text{мм}^3$);
- тромбоцитопения (ниже $100000/\text{мм}^3$);
- химиотерапия или лучевая терапия менее чем за 28 дней до лечения препаратом Араноза;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- нарушения функции печени: билирубин $> 1,5$ x ВГН (за исключением пациентов с синдромом Жильбера, у которых значения общего билирубина должны быть менее 50 мкмоль/л), АСТ/АЛТ $> 2,5$ x ВГН (> 5 x ВГН для пациентов с метастазами в печени, щелочная фосфатаза $\geq 2,5$ x ВГН);
- нарушение функции почек: клиренс креатинина менее 30 мл/мин.; креатинин $> 1,5$ x ВГН;
- сердечно-сосудистые заболевания: неконтролируемая артериальная гипертензия (САД >150 мм рт.ст. или ДАД > 90 мм рт.ст.); стабильная стенокардия III-IV функциональный класс; нестабильная стенокардия и/или инфаркт миокарда менее чем за 6 месяцев до начала терапии; ХСН III-IV степени по NYHA; серьезное нарушение ритма, требующее лекарственной терапии (пациенты с бессимптомной мерцательной аритмией могут получать лечение при условии контролируемого желудочкового ритма);
- неврологические заболевания (деменция, неврологические или психиатрические расстройства, наркологическая, алкогольная зависимость и др.);

- инфекционные заболевания, требовавшие системного применения антибиотиков менее чем за 14 дней до назначения препарата Араноза;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (отсутствие достаточных данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью

С *осторожностью* назначают препарат при угнетении костномозгового кроветворения, нарушении функции печени и/или почек, острых инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Араноза во время беременности может вызывать серьезные пороки развития плода, поэтому применение препарата Араноза противопоказано в период беременности.

Мужчины, получающие терапию препаратом Араноза, должны пользоваться эффективными методами контрацепции.

Женщин репродуктивного возраста следует информировать о возможном негативном влиянии препарата Араноза на плод. Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Араноза. Если во время лечения препаратом Араноза наступила беременность, необходимо проконсультироваться со специалистами касательно риска неблагоприятного воздействия препарата Араноза на плод.

В связи с потенциальным риском развития серьезных нежелательных явлений у новорожденного в период лечения препаратом Араноза грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Препарат Араноза применяется в виде монотерапии. Допустимо применение в комбинации с аналогами соматостатина. При индивидуальном подборе дозы в комбинации с другими цитостатиками следует руководствоваться данными специальной литературы.

При меланоме кожи

Препарат Араноза вводят внутривенно струйно в разовой дозе 550-800 мг/м². Препарат назначают ежедневно или через день. На курс лечения 3 инъекции (курсовая доза препарата 3,0-4,5 г). Повторные курсы проводят с интервалом в 4 недели при отсутствии непереносимой токсичности.

При нейроэндокринных опухолях различной локализации

Препарат Араноза вводят внутривенно струйно в разовой дозе 500-650 мг/м². Препарат назначают ежедневно в 1, 2 и 3 день цикла (не более 3,0 г препарата на курс). Повторные курсы проводят с интервалом в 3-4 недели при отсутствии непереносимой токсичности.

Коррекция дозы

В случае развития гематологической токсичности доза препарата Араноза может быть уменьшена, либо введение препарата отложено в соответствии со следующими схемами:

А. Схема коррекции дозы препарата Араноза при нейтропении:

Вид токсичности	Изменение дозы препарата Араноза на следующем цикле (% от начальной дозы)		
	1 эпизод	2 эпизод	3 эпизод
Нейтропения	1 эпизод	2 эпизод	3 эпизод
1 степени	100 %	100%	100 %
2 степени	100 %*	80%**	60 %**
3 степени	100 %*	80 %**	60 %**
4 степени	80%	60 %**	60 %* отмена лечения**
Развитие фебрильной нейтропении или инфекции на предыдущем цикле	80 %	60 %	отмена лечения

*если за время одного цикла (до 4 недель от даты начала предыдущего цикла) АЧН восстановилось до степени 1 и менее

** если за время одного цикла (до 4 недель от даты начала предыдущего цикла) АЧН не восстановилось до степени 1 и менее

Доза препарата Араноза может быть далее снижена на 20 %, если при последующих циклах вновь появляется какая-либо из токсических реакций, указанных ниже, а лечение дает благоприятный клинический эффект:

- после третьего эпизода нейтропении 2-3 степени, если за время одного цикла (до 4 недель от даты начала предыдущего цикла) абсолютное число нейтрофилов (АЧН) не восстановилось до степени 1 и менее;
- после второго эпизода нейтропении 4 степени, если за время одного цикла (до 4 недель от даты начала предыдущего цикла) АЧН не восстановилось до степени 1 и менее;
- при развитии фебрильной нейтропении или инфекции на предыдущем цикле.

Лечение полностью отменяют при следующих явлениях:

- при повторном развитии фебрильной нейтропении или инфекции на предыдущем цикле, несмотря на предшествующее снижение дозы препарата Араноза на 40%;
- если токсичность сохраняется более 5 недель, несмотря на проведение симптоматической терапии;

- если за время одного цикла АЧН не восстановилось до степени 1 и менее и требуется дальнейшее снижение дозы препарата Араноза (более чем на 40%).

Если за время одного цикла (до 4 недель от даты начала предыдущего цикла) АЧН не восстановилось до степени 1 и менее и редукция дозы и удлинение интервала между циклами химиотерапии нежелательны, возможно назначение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) ежедневно подкожно до тех пор, пока число нейтрофилов не будет стабильно превышать $1,5 \times 10^9/\text{л}$.

В данном случае возможно рассмотрение вопроса о снижении дозы препарата Араноза на 20 % при последующих циклах химиотерапии, особенно, если нейтропения не поддается коррекции при применении колониестимулирующего фактора. При повторении эпизода нейтропии возможно повторное снижение дозы препарата Араноза на 20 %.

В. Схема коррекции дозы препарата Араноза при тромбоцитопении:

Вид токсичности	Изменение дозы препарата Араноза на следующем цикле (% от начальной дозы)		
	1 эпизод	2 эпизод	3 эпизод
тромбоцитопения	1 эпизод	2 эпизод	3 эпизод
1 степени 2 степени	100 %*	80 %**	60 %**
	80 %**	60 %**	отмена лечения**
3 степени	100 %*	80 %**	60 %**
	80 %**	60 %**	отмена лечения**
1 степени	80 %	60 %**	60 %* отмена лечения**
2 степени	60 %	отмена лечения	-

*если за время одного цикла (до 4 недель от даты начала предыдущего цикла) гематологические показатели восстановились до степени 1 и менее

** если за время одного цикла (до 4 недель от даты начала предыдущего цикла) гематологические показатели не восстановились до степени 1 и менее

Возобновить применение препарата Араноза в прежней дозе на следующем цикле возможно:

- при тромбоцитопении 1-2 степени, если за время одного цикла (до 4 недель от даты начала предыдущего цикла) ее выраженность снизилась до степени 1 и менее.

Дозу препарата снижают на 20 % при появлении между введениями хотя бы одного из следующих явлений:

- после первого эпизода тромбоцитопении 1-2 степени, если за время одного цикла (до 4 недель от даты начала предыдущего цикла) выраженность побочного эффекта не снизилась до степени 1 и менее;

- после второго эпизода тромбоцитопении 1-2 степени, если за время одного цикла (до 4 недель от даты начала предыдущего цикла) выраженность побочного эффекта снизилась до степени 1 и менее, и не было предшествующей редукции дозы;

- после первого эпизода тромбоцитопении 3 степени.

Доза препарата Араноза может быть далее снижена на 20 %, если при последующих циклах вновь появляется какая-либо из токсических реакций, указанных ниже, а лечение дает благоприятный клинический эффект:

- после второго и третьего эпизодов тромбоцитопении 1-2 степени, если за время одного цикла (до 4 недель от даты начала предыдущего цикла) выраженность побочного эффекта не снизилась до степени 1 и менее;

- после второго эпизода тромбоцитопении 3 степени, если за время одного цикла (до 4 недель от даты начала предыдущего цикла) выраженность побочного эффекта не снизилась до степени 1 и менее.

Дозу препарата снижают на 40 % при появлении между введениями следующего явления:

- тромбоцитопения 4 степени.

Лечение полностью отменяют при следующих явлениях:

- если токсичность сохраняется более 5 недель, несмотря на проведение симптоматической терапии;

- если за время одного цикла (до 4 недель от даты начала предыдущего цикла) гематологические показатели не восстановились до степени 1 и менее и требуется дальнейшее снижение дозы препарата Араноза (более чем на 40 %).

После снижения дозы препарата Араноза ее обратное повышение в последующих циклах не рекомендуется.

Коррекция дозы препарата Араноза при негематологической токсичности

А. Коррекция дозы препарата Араноза при нарушении функции печени

При нарушении функции печени коррекция дозы препарата не используется; для проведения цикла терапии препаратом Араноза пациент должен отвечать следующим требованиям:

- АСТ и АЛТ $\leq 2,5 \times \text{ВГН}$ или $\leq 5 \times \text{ВГН}$, если повышение уровня трансаминаз обусловлено метастазами в печень;

- Общий билирубин $< 1,5 \times \text{ВГН}$.

При необходимости проводится симптоматическая терапия гепатопротекторными препаратами.

Если данные показатели превышают допустимые значения более 5 недель, несмотря на проведение симптоматической терапии, лечение отменяют.

В. Схема коррекции дозы препарата Араноза при нарушении функции почек

Клиренс креатинина	Суточная доза препарата Араноза
>50 мл/мин	100 %
30-50 мл/мин	75 %
<30 мл/мин	Полностью прекратить терапию

С. Коррекция дозы препарата Араноза при возникновении тошноты/рвоты

При возникновении тошноты и рвоты коррекция дозы препарата Араноза не требуется - необходимо усиление антиэметической терапии.

Д. При развитии тяжелой негематологической токсичности (3-й или 4-й степени), за исключением тошноты или рвоты, следует снизить дозу препарата Араноза на 20 %.

Рекомендации по приготовлению раствора для инъекций

Раствор готовят непосредственно перед инъекцией путем растворения содержимого флакона (0,5 г препарата) в 20 мл 5 % раствора глюкозы.

Побочное действие

Побочные эффекты при лечении препаратом Араноза обратимы и не лимитируют проведение химиотерапии.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: угнетение лейкопоза, тромбоцитопоза, в меньшей степени – эритропоза.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: пневмония.

Желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота, диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности щелочной фосфатазы, гепатотоксичность, печёночная недостаточность.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: обострение хронического цистита.

Прочие: астения, слабость.

Препарат Араноза обладает мутагенными и эмбриотоксическими свойствами и оказывает влияние на репродуктивную активность, обладает иммунодепрессивным действием.

Передозировка

Симптомы: многократная и непрекращающаяся рвота и/или диарея, выраженное угнетение кроветворения. При возникновении первых признаков передозировки лечение препаратом Араноза следует прекратить до исчезновения указанных симптомов.

Лечение: симптоматическое. Антидот не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Применение в комбинации с другими противоопухолевыми лекарственными средствами приводит к повышению эффективности при лечении диссеминированной меланомы кожи и не сопровождается усилением токсичности.

Особые указания

Применяется строго по назначению врача.

Лечение проводят под контролем содержания лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов в крови. Следует иметь в виду, что гематологическая токсичность может проявляться через 1-3 недели после окончания курса лечения. Во время лечения препаратом Араноза необходимо проводить систематический контроль картины периферической крови не реже, чем 1 раз в неделю и учитывать возможность развития отсроченной тромбоцитопении.

По окончании введения препарата необходим контроль функции печени и почек.

Раствор препарата Араноза следует вводить сразу после приготовления и не смешивать с другими растворами и лекарственными препаратами.

Препарат Араноза должен назначаться с осторожностью при острых инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Учитывая, что при применении препарата у пациента могут развиваться симптомы, влияющие на общее состояние, от вождения транспортными средствами и работы с другими механизмами во время лечения рекомендуется воздержаться.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата

Все предметы, материалы и отходы, использованные при приготовлении раствора препарата и его применении, должны быть утилизированы в соответствии со стандартными операционными процедурами по обращению с цитотоксическими препаратами, принятыми в лечебном учреждении, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

Препарат предназначен только для однократного применения.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,5 г.

По 1,0 г (0,5 г активного вещества) во флаконах из нейтрального стекла, вместимостью 20 мл, укупоренных пробками из резины под обкатку алюминиевыми колпачками.

6 флаконов с препаратом вместе с инструкцией по применению укладывают в картонную пачку.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 10 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, Россия
г. Москва, Каширское шоссе, д.24, стр. 18, филиал "Научпрофи" ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, Россия

Владелец регистрационного удостоверения

ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, Россия
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

Организация, принимающая претензии от потребителей

ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, Россия
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 18, филиал "Научпрофи" ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, Россия
тел./факс: (499) 324-14-34

Директор
филиала "Научпрофи"
ФГБУ "НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина" Минздрава России



А.В. Белов