

Состав

действующее вещество: цитарабин;

1 флакон содержит 100 мг цитарабина;

другие составляющие: кислота хлористоводородная концентрированная, натрия гидроксид.

1 ампула с растворителем содержит бензилового спирта 9 мг/мл, воду для инъекций.

1 флакон содержит 1000 мг цитарабина;

другие составляющие: кислота хлористоводородная концентрированная, натрия гидроксид.

Лекарственная форма

Лиофилизат для раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: белый или почти белый лиофилизат; растворитель: бесцветный прозрачный раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномоделирующие средства. Антинеопластические средства. Структурные аналоги пиримидина. Цитарабин.

Код АТХ L01B C01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Как аналог пиримидинового нуклеозида (отличающегося от обычного цитидина или дезоксицитидина ДНК или РНК в сахарной части молекулы, он содержит арабинозу вместо рибозы или дезоксирибозы) цитарабин является антибластическим средством, подавляющим синтез ДНК. Также он обладает антивирусными и иммуносупрессорными свойствами. Подробное изучение механизма цитотоксичности *in vitro* указывает, что основным действием цитарабина является угнетение синтеза дезоксицитидина (как антиметаболит, зависящий от клеточного цикла, он угнетает синтез ДНК во время S-фазы митоза), хотя угнетение цитидиловых киназ и включение соединения к играть

роль в цитостатическом и цитотоксическом действии препарата. Благодаря своему цитотоксическому действию цитарабин влечет за собой дозозависимое разрушение клеток в пролиферирующих тканях.

Фармакокинетика.

Общие фармакокинетические свойства

Цитарабин неэффективен при пероральном приеме (только примерно 20% дозы при пероральном применении всасывается в желудочно-кишечном тракте). Процесс элиминации из крови носит двухфазный характер: начальная фаза распределения (приблизительно 10 минут) и вторая фаза выведения (1–3 часа).

Распределение

Относительно равномерный уровень в сыворотке крови достигается путём непрерывной внутривенной инфузии.

После внутривенной инъекции цитарабина его концентрация в спинномозговой жидкости остается значительно ниже уровня в плазме крови. Однако через 2 ч непрерывной инфузии концентрация препарата в спинномозговой жидкости может достигнуть 40% уровня плазмы крови.

Биотрансформация

После парентерального введения препарат быстро метаболизируется, главным образом печенью и, возможно, почками. Цитарабин дезаминируется до арабинофуранозилурацила. После внутривенного введения однократной высокой дозы у большинства пациентов в течение 15 минут уровень препарата в крови падает до уровня, практически не поддающегося измерению. У некоторых пациентов уже через 5 минут после инъекции уровень циркулирующего препарата был таким, который невозможно обнаружить. В конце фазы выведения уровень неактивного метаболита (1-бета-D-арабиноза-урацил) в плазме крови составляет 80%. Во время интратекального введения период полувыведения цитарабина из ликвора составляет около 2 часов. Метаболизм препарата минимальный, поскольку в этом месте концентрации дезаминазы низкие.

Выведение из организма

После внутривенного введения человеку только 5,8% введенной дозы выводится из организма в неизмененном виде с мочой в течение 12-24 часов; 90% дозы выводится в виде дезаминированного препарата.

Показания

Достижение и поддержание ремиссии при острых нелимфобластных лейкозах у взрослых и детей.

Лечение других видов лейкозов, таких как острый лимфоцитарный лейкоз, хронический миелобластный лейкоз (бластный криз).

Профилактика или лечение лейкозного менингита интратекально, как монотерапия или в сочетании с другими препаратами (метотрексат, гидрокортизон).

Цитозар можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с другими антинеопластическими средствами; лучшие результаты обычно достигаются при комплексном лечении. Ремиссии, индуцированные Цитозаром, являются кратковременными без дальнейшей поддерживающей терапии.

Терапия лейкоза с высоким риском осложнений, рефрактерного лейкоза и рецидива острого лейкоза вне зависимости от сопутствующего применения противоопухолевых химиотерапевтических средств высокими дозами препарата.

В составе комбинированной терапии (LSA2L2) для лечения неходжкинского лимфа у детей.

Цитозар экспериментально применяли для лечения различных видов новообразований. В общем, у небольшого количества пациентов с солидными опухолями был положительный ответ на лечение.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу или любому вспомогательному веществу, указанному в разделе «Состав».

Медикаментозное угнетение деятельности костного мозга (при оценке риска и ожидаемой пользы).

В период беременности препарат следует вводить только после оценки рисков и ожидаемой пользы (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Лактация: во время приема препарата кормление грудью следует прекратить (см. раздел Применение в период беременности или кормления грудью).

Растворитель, содержащий бензиловый спирт в качестве консерванта, нельзя использовать для восстановления лиофилизата в таких случаях: внутривенное лечение высокими дозами и интратекальное лечение (см. «Особенности применения»).

Особые меры безопасности

Любой неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Поскольку препарату Цитозар присуще токсическое действие, при работе с препаратом необходимо соблюдать следующие рекомендации:

- персонал должен владеть навыками обращения с ним;
- беременным женщинам запрещено работать с препаратом;
- персонал должен носить защитную одежду (очки, медицинские халаты и одноразовые перчатки и маски);
- для разбавления раствора следует отвести специальный участок (желательно с ламинарным воздушным потоком);
- рабочая поверхность должна быть защищена поглощающей бумагой с пластмассовым основанием одноразового использования;
- все материалы, которые использовали при работе с препаратом, необходимо поместить в мусорные мешки для отходов повышенной опасности, которые затем сжигают при высоких температурах;
- при случайном попадании на кожу или в глаза пораженное место следует немедленно промыть большим количеством воды, водой с мылом или раствором бикарбоната натрия, а также обратиться к врачу;
- разлитый раствор необходимо развести раствором натрия гипохлорита (содержащим 1% хлора) и затем смыть водой;
- средства, применявшиеся для уборки, следует утилизировать, как указано выше.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Сочетание цитарабина с другими антибластическими средствами, миелосупрессивными веществами или лучевой терапией могут усилить цитотоксическое и иммуносупрессивное действие.

Дигоксин. У пациентов, получавших бета-ацетилдигоксин и химиотерапию, включавшую циклофосфамид, винкристин и преднизон, наблюдалось обратимое снижение равновесной концентрации дигоксина в плазме крови и почечной экскреции гликозида независимо от приема цитарабина или прокарбазина. Изменений в равновесной концентрации дигитоксина не выявлено.

Следовательно, следует контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови пациентов, которым применяют подобные режимы комбинированной химиотерапии. Назначение дигитоксина таким пациентам может рассматриваться как альтернативное лечение.

Гентамицин. In vitro исследования взаимодействия между гентамицином и цитарабином выявили существование антагонизма по отношению к чувствительным штаммам *Klebsiella pneumoniae*. Это исследование позволяет предположить, что у больных, принимающих цитарабин и гентамицин для лечения инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, отсутствие быстрого терапевтического эффекта может свидетельствовать о необходимости повторной оценки антибактериальной терапии.

Фторцитозин. Клинические данные свидетельствуют о возможном понижении эффективности фторцитозина при одновременном применении с цитарабином. Это может быть связано с потенциально конкурентным ингибированием его накопления.

Метотрексат. Внутривенное применение цитарабина в комбинации с интратекальным введением метотрексата может повысить риск развития тяжелых неврологических побочных реакций, таких как головные боли, паралич, кома и инсультнообразные эпизоды (см. раздел «Особенности применения»).

Особенности по применению

В период индукции ремиссии больные должны находиться в учреждениях с соответствующим лабораторным и реанимационным оборудованием, достаточным для контроля переносимости препарата, защиты и поддержания состояния пациента при токсическом действии препарата. Основным токсическим эффектом препарата Цитозар является угнетение деятельности костного мозга и развитие лейкопении, тромбоцитопении и анемии. Менее серьезные проявления токсичности включают тошноту, рвоту, диарею, боль в животе, образование язв в полости рта и нарушение функции печени.

Перед назначением препарата Цитозар необходимо оценить соотношение польза/риск. Перед проведением оценки или перед началом терапии врач должен ознакомиться с нижеприведенными рекомендациями.

Анафилактические реакции

Во время лечения цитарабином наблюдались анафилактические реакции. См. раздел «Побочные реакции». Сообщалось об анафилактической реакции, которая возникла сразу после введения препарата и привела к нарушению кровообращения и дыхания, что требовало реанимационных мероприятий.

Со стороны органов кровеносной и лимфатической систем

Цитозар является потенциально вредным для костного мозга. Степень вредного воздействия зависит от дозировки и приема. При медикаментозном угнетении

деятельности костного мозга лечение следует начинать с осторожностью, после оценки возможных рисков и ожидаемой пользы. Лечение следует проводить под тщательным контролем. В начале лечения необходимо ежедневно контролировать уровень лейкоцитов и тромбоцитов в крови. После исчезновения бластных клеток в периферической крови рекомендуется постоянный мониторинг костного мозга, так как угнетение его деятельности может привести к тяжелым, иногда летальным исходам (инфекционные осложнения вследствие гранулоцитопении и другие нарушения иммунной системы, вторичные кровоизлияния вследствие тромбоцитопении).

За пациентами, которые применяют Цитозар, следует внимательно наблюдать. Рекомендуется часто определять количество лейкоцитов и тромбоцитов. Если медикаментозное угнетение деятельности костного мозга приводит к снижению уровня лейкоцитов в крови ниже 50000/мм³, полиморфноядерных гранулоцитов ниже 1000/мм³ следует рассмотреть вопрос о приостановлении или изменении лечения. После прекращения лечения количество клеток периферической крови может снижаться еще в течение 5–7 дней, достигая самого низкого уровня на 12–24-й день после прекращения применения препарата. Лечение можно продолжить только после появления отчетливых признаков восстановления костного мозга (по результатам повторных анализов костного мозга). В медицинском учреждении должно быть оборудование для лечения потенциально летальных осложнений подавления костного мозга.

Печеночная и/или почечная функция

Очевидно, печень нейтрализует значительную часть применяемой дозы цитарабина. В частности, токсические реакции со стороны ЦНС после лечения высокими дозами цитарабина более вероятны для пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. Пациентам с почечной или печеночной недостаточностью следует с осторожностью принимать препарат, возможно в меньших дозах.

Неврологические побочные реакции

При внутривенном введении цитарабина в комбинации с интратекальным введением метотрексата наблюдались случаи тяжелых неврологических побочных реакций от головной боли до паралича, комы и инсультобразных эпизодов, преимущественно у молодых людей и подростков.

Синдром лизиса опухоли (СЛП)

Как и в случае лечения другими цитотоксическими средствами, применение Цитозара может привести к синдрому лизиса опухоли, вызванному быстрым

разрушением опухолевых клеток. Вторичная гиперурикемия, связанная с этим синдромом, может вызвать ОПН. В дополнение к другим исследованиям и клиническим тестам следует регулярно проверять уровни мочевой кислоты в крови. При необходимости должно быть предоставлено соответствующее поддерживающее лечение.

Лечение высокими дозами Цитозар®

После лечения высокими дозами цитарабина (2-3 г/м²) сообщалось о возникновении тяжелых токсических реакций, иногда с летальным исходом, со стороны центральной нервной системы (ЦНС), желудочно-кишечного тракта и легких (отличающихся от возникающих во время приема стандартных доз препарата Цитозар. К таким реакциям относятся: обратимое повреждение роговицы и геморрагический конъюнктивит, которых можно избежать или свести к минимуму их проявления путем профилактики глазными каплями, содержащими кортикостероиды; в большинстве случаев обратимые нарушения функции головного мозга и мозжечка, в том числе изменение личности, сонливость и кома; язвы желудочно-кишечного тракта с тяжелым течением, в том числе кистозный пневматоз кишечника, приводящий к перитониту; сепсис и абсцесс печени; отек легких, поражение печени с гипербилирубинемией; некроз кишечника и некротический колит. У взрослых пациентов с острым нелимфоцитарным лейкозом развилась периферическая моторная и сенсорная нейропатия после лечения высокими дозами Цитозар, даунорубицина и аспарагиназы. Пациентов, которым применяют лечение высокими дозировками препарата Цитозар®, необходимо обследовать на наличие симптомов нейропатии, поскольку может потребоваться корректировка режима дозирования во избежание необратимых неврологических нарушений.

Угнетение иммунитета/ вакцинация/ повышенная предрасположенность к инфекциям

Введение живых или аттенуированных вакцин пациентам, иммунитет которых ослаблен вследствие приема химиотерапевтических препаратов, в том числе цитарабина, может привести к развитию серьезных или летальных инфекций. Пациентам, получающим цитарабин, следует избегать вакцинации живыми вакцинами. Возможно введение инактивированных или убитых вакцин, однако ответ на такие вакцины может быть слабее.

Вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные или сапрофитные инфекции любой локализации могут быть связаны с применением препарата Цитозар как монотерапии или в комбинации с другими иммуносупрессивными средствами в дозах, подавляющих клеточный или гуморальный иммунитет. Эти инфекции могут быть слабо выражены, но могут быть тяжелыми и даже летальными.

Тошнота, рвота

После быстрого введения препарата в течение нескольких часов может возникнуть тошнота или рвота. Таких реакций можно избежать, если препарат вводить путем инфузии.

Панкреатит

У пациентов, которым применяли лечение Цитозаром в комбинации с другими лекарственными средствами, наблюдался острый панкреатит.

Канцерогенез

Канцерогенность препарата Цитозар была доказана во время исследований с привлечением животных. Подобное действие не может быть исключено при длительном применении цитарабина людям.

Информация о вспомогательных веществах

Бензиловый спирт

Растворитель содержит бензиловый спирт (см. раздел «Состав»). Бензиловый спирт как консервант может вызвать развитие реакций гиперчувствительности. Введение бензинового спирта ассоциировалось с развитием серьезных побочных реакций и смерти у педиатрических пациентов, включая новорожденных (гаспинг-синдром). Хотя стандартные терапевтические дозы этого препарата обычно содержат значительно более низкое количество бензинового спирта по сравнению с тем, при котором развивается гаспинг-синдром, минимальное количество бензинового спирта, при котором могут возникнуть токсические явления, неизвестно. Лекарственные средства, содержащие бензиловый спирт, должны применяться новорожденным только при абсолютной необходимости или при отсутствии альтернативного лечения. У недоношенных новорожденных и грудных детей с низкой массой тела при рождении повышается риск развития токсических явлений. Лекарственные средства, содержащие бензиловый спирт, не следует применять в течение более чем одной недели детям до 3-х лет без крайней необходимости из-за повышенного риска накопления. Если применение лекарственных средств, содержащих бензиловый спирт, абсолютно необходимо, важно оценить комбинированную суточную метаболическую нагрузку бензиловым спиртом из всех источников, особенно у пациентов с нарушениями функций печени или почек, а также у беременных женщин из-за риска накопления и токсичности (метаболический ацидоз) .

Если цитарабин предназначен в высоких дозах или для интратекального применения, не следует использовать растворитель, содержащий бензиловый

спирт. Для разбавления может быть использован 0,9% раствор хлорида натрия, не содержащий консервантов (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»).

Натрий

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в каждом флаконе, то есть практически не содержит натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Исследования по применению препарата беременным женщинам не проводились. Для некоторых видов животных цитарабин является тератогенным веществом. Этот препарат следует назначать беременным или женщинам, которые могут быть беременными, только в случаях, когда потенциальная польза для женщины больше потенциального риска для плода. Во время лечения цитарабином женщинам репродуктивного возраста следует предотвращать возникновение беременности, то есть применять соответствующие средства контрацепции.

У женщин, применявших цитарабин в период беременности (как монотерапию или в комбинации с другими препаратами), рождались здоровые дети. Некоторые дети были недоношены или родились с низкой массой тела. За некоторыми детьми проводили наблюдение в течение периода от 6 недель до 7 лет после воздействия препарата и не выявлено никаких патологий. Один ребенок умер через 80 дней от гастроэнтерита.

Сообщалось о 2 случаях врожденных патологий, в частности, когда плод испытал влияние системной терапии цитарабином в течение I триместра беременности. Указанные патологии включали дефекты дистальных отделов верхних и нижних конечностей и деформацию конечностей и ушей.

Сообщалось о развитии панцитопении, лейкопении, анемии, тромбоцитопении, отклонении уровня электролитов, преходящей эозинофилии, повышении уровня IgM и гиперпирексии, сепсиса и летальных исходов в течение неонатального периода у детей, подвергшихся влиянию цитарабина. Некоторые из этих детей были недоношены.

Терапевтические аборт были совершены в пяти случаях у женщин, которые проходили терапию цитарабином. Четыре плода были в целом нормальные, однако у одного была увеличенная селезенка, у другого была обнаружена трисомия по X-хромосоме в хорионической ткани.

Из-за потенциально возможного развития отклонений во время терапии цитотоксическими препаратами, особенно в течение I триместра, у пациенток, которые беременны или могут забеременеть во время приема цитарабина, необходимо оценить потенциальный риск для плода и целесообразность сохранения беременности. Есть определенный, но значительно меньший риск, если терапию начать в течение II или III триместров. Хотя существуют случаи рождения здоровых детей женщинами, получавшими лечение цитарабином на протяжении всех трех триместров, за такими детьми необходим дальнейший медицинский надзор.

Растворитель для приготовления лекарственного средства содержит бензиловый спирт в качестве консерванта. Бензиловый спирт может проникать через плаценту (см. раздел «Особенности применения»).

Кормление грудью

Неизвестно, экскретируется ли препарат в грудное молоко. В связи с тем, что многие лекарства экскретируются в грудное молоко, в связи с чем существует потенциальный риск развития побочных реакций при приеме препарата кормление грудью нужно прекратить.

Нарушение фертильной функции

Мужчины должны применять средства контрацепции для предупреждения оплодотворения во время лечения и не менее 6 месяцев после лечения. Перед началом лечения пациентов следует сообщить о существующей возможности хранения спермы, поскольку существует риск возникновения необратимого бесплодия после лечения Цитозаром.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами

Цитозар не влияет на способность управлять транспортными средствами или работать с другими автоматизированными системами. Во время лечения цитарабином может наблюдаться дискомфорт, головокружение или тошнота (см. «Побочные реакции»). В таком случае не рекомендуется управлять транспортными средствами или другими автоматизированными системами.

Способ применения и дозы

Цитозар должен назначать только врач, имеющий опыт проведения противоопухолевой терапии.

Препарат следует применять в сочетании с другими цитотоксическими средствами, используя различные схемы дозировки. Его можно вводить путем внутривенной инфузии или инъекции, подкожно или интратекально.

Для приготовления раствора цитарабина для введения в высоких дозах или для интратекального применения не следует использовать растворители, содержащие бензиловый спирт (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Для разбавления может быть применен 0,9% раствор хлорида натрия, не содержащий консервантов.

Подкожно можно вводить только раствор для инъекций с концентрацией 20 мг/мл. Стандартная доза для подкожного применения составляет 20–100 мг/м² поверхности тела в зависимости от показаний и режима дозирования.

Дозировка для взрослых

1. Индукция ремиссии

а. Длительное применение

Рекомендованная дозировка для болюсной инъекции составляет 2 мг/кг массы тела в сутки в течение 10 дней. Количественный анализ крови следует проводить ежедневно. В случае отсутствия терапевтического эффекта и отсутствия признаков токсичности дозу можно увеличить до 4 мг/кг массы тела в сутки. Применение такой дозы можно продолжать до появления терапевтического ответа или признаков токсичности. При применении вышеприведенной дозы токсические симптомы наблюдаются почти у всех пациентов.

Дозу 0,5–1,0 мг/кг массы тела в сутки можно вводить путем инфузии в течение не более 24 часов. У большинства пациентов удовлетворительный результат наблюдается уже после первого часа инфузии. Через 10 дней дозу можно увеличить до 2 мг/кг массы тела в сутки и применять до появления признаков токсичности или до достижения ремиссии.

б. Прерывистая терапия

Цитозар вводят внутривенно в течение 5 дней подряд в дозах 3–5 мг/кг массы тела в сутки. Лечение повторяют после перерыва, продолжающегося от 2 до 9 дней. Такой режим лечения следует продолжать до появления признаков токсичности или достижения ремиссии.

Появления признаков восстановления костного мозга можно ожидать через 7–64 дней (в среднем 28 дней). Стандартную дозу можно постепенно увеличить, если нет признаков токсичности и не наблюдается ремиссия при стандартном режиме

дозирования.

2. Поддерживающая дозировка

Ремиссию, достигнутую с применением цитарабина и/или других препаратов, можно поддерживать, применяя 1-2 внутривенных или подкожных введения препарата Цитозар на неделю в дозе 1 мг/кг массы тела.

3. Лечение высокими дозами

При химиотерапии высокими дозами Цитозар вводят из расчета 2-3 г/м² поверхности тела путем внутривенной инфузии продолжительностью 1-3 часа каждые 12 часов в течение 1-6 дней.

Химиотерапия высокими дозами должна проводиться с особой осторожностью только медицинским персоналом, имеющим опыт такого лечения.

Суммарная переносимая доза может быть более высокой, если пациенты получают препарат путем быстрых внутривенных инъекций, а не медленных инфузий. Этот феномен связан с быстрой инактивацией препарата и кратковременностью воздействия высоких концентраций на чувствительные и опухолевые клетки после быстрого введения. Нормальные и опухолевые клетки похожим образом отвечают на эти различные способы применения препарата, поэтому четких клинических преимуществ какого-либо из этих способов не обнаружено.

4. Интратекальное применение при лейкозном менингите

(Фокальное поражение центральной нервной системы при лейкозе может не отвечать на интратекальное лечение препаратом Цитозар, поэтому применение лучевой терапии более целесообразно).

Дозы цитарабина, применяемые при монотерапии с интратекальным введением, находятся в пределах от 5 до 75 мг/м² поверхности тела и обычно составляют 30 мг/м² поверхности тела каждые 4 дня, пока показатели спинномозговой жидкости не достигнут нормы (с последующим дополнительным лечением). Дозировка зависит от типа и тяжести неврологической симптоматики, а также от эффективности предварительной терапии.

По данным научной литературы (клинические случаи), Цитозар вводили интратекально в комбинации с метотрексатом и гидрокортизоном сукцинатом.

У некоторых пациентов в месте инъекции или инфузии возникал тромбофлебит, некоторые пациенты сообщали о боли и воспалениях в местах подкожных инъекций. Однако в большинстве случаев препарат переносится хорошо.

Пациенты с почечной недостаточностью

Цитозар следует с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью. Рекомендуется снизить дозу в зависимости от состояния функции почек. Токсические реакции со стороны ЦНС после лечения высокими дозами Цитозара являются более вероятными для пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты с печеночной недостаточностью

При печеночной недостаточности Цитозар следует назначать с осторожностью и в меньших дозах. Значительная часть препарата выводится печенью. Токсичные реакции со стороны ЦНС после лечения высокими дозами Цитозар являются более вероятными для пациентов с печеночной недостаточностью.

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста хуже переносят побочные эффекты, поэтому следует усилить контроль за их состоянием из-за возможного развития лейкопении, тромбоцитопении и анемии. При необходимости следует назначить поддерживающее лечение. Лечение высокими дозами пациентов в возрасте от 60 лет следует проводить при оценке соотношения риска и ожидаемой пользы.

Приготовление раствора

Порошок по 100 мг во флаконе и по 5 мл растворителя в ампуле:

Растворители, которые можно использовать для разведения порошка, содержащегося во флаконе:

- 5 мл 0,9% раствора бензилового спирта (растворитель, прилагаемый к флакону);
- вода для инъекций;
- раствор хлорида натрия 0,9%;
- раствор глюкозы 5%.

Используя ампулу с растворителем, прилагаемым к флакону с порошком, получают раствор с концентрацией 20 мг/мл (100 мг цитарабина растворить в 5 мл растворителя). Приготовленный раствор следует вводить немедленно.

Приготовленный раствор можно разбавить 0,9% р-ром хлорида натрия или 5% р-ром глюкозы. Раствор можно разбавлять до концентрации цитарабина 0,5 мг/мл. С микробиологической точки зрения, раствор следует вводить немедленно.

Раствор для интратекального введения не должен содержать бензилового спирта (растворитель, прилагаемый к флакону с порошком, содержит бензиловый

спирт), поэтому для приготовления раствора следует использовать 5-10 мл 0,9% раствора хлорида натрия (или в соответствии с рекомендациями - спинномозговую жидкость пациента без добавления каких-либо консервантов, такой раствор следует вводить немедленно после приготовления).

Порошок по 1000 мг во флаконе:

Растворители, которые можно использовать для разведения лиофилизата, содержащегося во флаконе:

вода для инъекций;
раствор хлорида натрия 0,9%;
раствор глюкозы 5%.

Раствор следует разбавлять до концентрации цитарабина 0,5 мг/мл. С микробиологической точки зрения, раствор следует вводить немедленно.

Раствор для интратекального введения не должен содержать бензилового спирта, поэтому для приготовления раствора следует использовать 5-10 мл 0,9% раствора хлорида натрия (или в соответствии с рекомендациями - спинномозговую жидкость пациента без добавления консервантов, такой раствор следует вводить немедленно после приготовления).

Перед применением готовый раствор необходимо проверить с целью исключения наличия нерастворенных частиц или изменения окраски.

Цитозар можно одновременно применять с метотрексатом, другими противоопухолевыми препаратами, но не рекомендуется смешивать их в одном шприце или инфузионной системе.

Исследования химической и физической стабильности показали, что раствор препарата Цитозар 20 мг/мл (при применении в качестве растворителя 0,9% раствора бензилового спирта) остается стабильным 4 суток при температуре 2-8 °C и 24 ч при температуре не выше 30 °C.

Если разбавленный раствор не используется сразу, срок и условия его хранения - ответственность врача. Как правило, раствор нельзя хранить дольше 24 часов при температуре 2-8 °C (в холодильнике), за исключением случаев, когда разведение происходит в контролируемых и валидированных асептических условиях. Раствор для инъекций, приготовленный для интратекального введения, следует использовать сразу после разбавления.

Дети.

Нет четких данных по безопасности применения препарата детям до 2 лет. Схемы дозировки для детей аналогичны схемам лечения взрослых. Сообщалось о возникновении отсроченного прогрессирующего восходящего паралича, приводящего к летальным исходам, у детей с острым миелоцитарным лейкозом после интратекального и внутривенного введения цитарабина в стандартных дозах в комбинации с другими препаратами.

Передозировка

Не существует антидота, который можно использовать при передозировке цитарабина. Неприемлемое ускорение необратимого нейротоксического действия и летальный случай были зафиксированы после осуществления 12 инфузий продолжительностью по 1 часу каждые 12 часов в разовой дозе 4,5 г/м² поверхности тела. В случае передозировки следует прекратить лечение Цитозаром и назначить лечение, направленное на угнетение деятельности костного мозга (полное переливание крови и тромбоцитов, антибиотики).

Побочные эффекты

Со стороны кровеносной и лимфатической системы

Поскольку цитарабин является миелосупрессивным веществом, при применении препарата возможно развитие анемии, лейкопении, тромбоцитопении, мегалобластоза, а также уменьшение количества ретикулоцитов. Тяжесть реакции зависит от дозы и способа введения. Есть возможность появления изменений в клетках костного мозга и периферической крови.

После 5-дневных непрерывных инфузий или отдельных инъекций в дозах 50-600 мг/м² поверхности тела снижение количества лейкоцитов носит двухфазный характер. Независимо от начального уровня лейкоцитов, дозы или схемы терапии начальное снижение отмечается в первые 24 часа, а самые низкие показатели достигаются на 7-9-й день. Затем наблюдается кратковременный подъем с максимумом на 12-й день. При втором и более глубоком снижении самый низкий уровень отмечается на 15-24-й день. В последующие 10 дней количество лейкоцитов быстро растет выше начального уровня.

Тромбоцитопения отмечается с 5-го дня и достигает наибольшей выраженности на 12-15-й день, после чего в течение последующих 10 дней происходит быстрый рост количества тромбоцитов выше начального уровня.

Инфекции и инвазии

Инфекции: вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные или сапрофитные инфекции любой локализации могут быть связаны с применением

препарата Цитозар в качестве монотерапии или в комбинации с другими иммунодепрессивными препаратами в дозах, влияющих на клеточный или гуморальный иммунитет. Эти инфекции могут быть слабо выражены, но могут быть тяжелыми и даже летальными.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Синдром цитарабина

Он характеризуется лихорадкой, миалгией, болью в костях, изредка болью в грудной клетке, макулопапулезной сыпью, конъюнктивитом и общей слабостью. Обычно он наблюдается через 6-12 часов после применения препарата.

Доказана эффективность кортикостероидов для лечения и профилактики этого синдрома. Если определено, что симптоматика подвергается лечению, следует назначить кортикостероиды и не прекращать лечение Цитозаром.

Ниже по классам систем органов MedDRA и частоте приведены побочные реакции, о которых сообщалось во время терапии. Частота побочных реакций отражена как: очень часто (1/10); часто (от $>1/100$ до $\leq 1/10$); нечасто (от $>1/1000$ до $\leq 1/100$); редко (от $>1/10\,000$ до $\leq 1/1000$); очень редко ($\leq 1/10\,000$); частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Инфекции и инвазии: очень часто: пневмония, сепсис, инфекция; частота неизвестна: воспаление подкожной клетчатки в месте инъекции.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: часто: лейкопения, тромбоцитопения, анемия, мегалобластоз, ретикулоцитопения, гипоплазия костного мозга.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна: анафилактическая реакция, аллергический отек.

Со стороны обмена веществ и питания: частота неизвестна: уменьшение аппетита.

Со стороны нервной системы: частота неизвестна: нейротоксичность, неврит, головокружение, головные боли.

Со стороны органов зрения: частота неизвестна: конъюнктивит.

Со стороны сердца: частота не известна: перикардит, синусовая брадикардия.

Со стороны сосудов: частота неизвестна: тромбофлебит.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: частота неизвестна: осложненное дыхание, боль в горле.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто: стоматит, образование язв в полости рта, образование язв анального канала, воспаление анального канала, диарея, рвота, тошнота, боль в животе; частота неизвестна: панкреатит, образование язв в пищеводе, эзофагит.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень часто: печеночная дисфункция; частота неизвестна: желтуха.

Заболевание кожи и подкожной ткани: очень часто: алоpecia, сыпь; часто: покрытие кожи язвами; частота неизвестна: ладонно-подошвенный синдром, крапивница, зуд, появление веснушек.

Со стороны скелетно-мышечной, соединительной и костной ткани: очень часто: синдром цитарабина.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна: нарушение функции почек, задержка мочеотделения.

Общие расстройства и реакции в месте введения препарата: очень часто: лихорадка; частота неизвестна: боль в груди, реакции в месте инъекции.

Лабораторные и инструментальные данные: часто: патологические результаты биопсии костного мозга, патологические результаты анализа крови.

а Обычно имеет легкую форму, но может иметь тяжелую форму и иногда привести к летальному исходу.

б Может сопровождаться высыпанием и может быть геморрагическим при применении высоких доз.

с Боль и воспаление в месте подкожной инъекции.

Побочные реакции, которые наблюдались при лечении высокими дозами (см. раздел «Особенности применения»):

Инфекции и инвазии: частота неизвестна: абсцесс печени.

Психические нарушения: частота неизвестна: изменение личности.

Со стороны нервной системы: очень часто: нарушение функции головного мозга и мозжечка, сонливость; частота неизвестна: запятая, судороги, периферическая моторная и сенсорная нейропатия.

Со стороны органов зрения: очень часто: повреждение роговицы.

Со стороны сердца: частота неизвестна: кардиомиопатия b, синусовая брадикардия.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: очень часто острый респираторный дистресс-синдром, отек легких.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто: некротический колит; частота неизвестна: некроз желудочно-кишечного тракта, образование язв в желудочно-кишечном тракте, пневматоз кишечника, перитонит.

Со стороны гепатобилиарной системы: частота неизвестна: поражение печени, гипербилирубинемия.

Заболевание кожи и подкожной ткани: часто: отшелушивание кожи.

a Изменение личности было связано с нарушением функции головного мозга и мозжечка.

b С последующим летальным исходом.

Другие побочные реакции

У пациентов, получавших экспериментальную программу терапии, включающей промежуточные дозы цитарабина (1 г/м² поверхности тела) независимо от применения других химиотерапевтических средств (мета-AMSA, даунорубин, VP-16), развился диффузный интерстициальный пульмонит, причина которого осталась невозможной. ясной, что мог быть связан с терапией цитарабином.

После экспериментальной терапии высокими дозами цитарабина рецидивов лейкоза наблюдалось развитие острого респираторного дистресс-синдрома, быстро прогрессирующего до отека легких и кардиомегалии, которая определялась рентгенологическим методом; сообщалось о летальном случае.

Инtrateкальное введение

К побочным реакциям, наиболее часто возникающим при инtrateкальном введении, относятся тошнота, рвота и лихорадка. Эти реакции выражены слабо и исчезают сами по себе. Сообщалось о развитии параплегии. Сообщалось о развитии некротической лейкоэнцефалопатии с судорогами или без них; кроме того, в некоторых случаях пациентам инtrateкально вводили метотрексат и/или гидрокортизон, а также применяли облучение центральной нервной системы. Сообщалось об изолированном нейротоксическом действии. Двое пациентов в состоянии ремиссии, которых лечили с помощью комбинированной системной

химиотерапии, профилактического облучения центральной нервной системы и интратекального введения цитарабина, потеряли зрение.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Специалистов сферы здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему отчетности.

Срок годности

Для дозировки 1000 мг лиофилизата во флаконе – 5 лет, для дозировки 100 мг лиофилизата во флаконе и по 5 мл растворителя в ампуле – 4 года.

Условия хранения

Не требует специальных условий хранения.

Несовместимость

Из-за физико-химической несовместимости Цитозар не следует применять вместе с гепарином, инсулином, 5-фтороурацилом, нафциллином, оксациллином, пенициллином-G и метилпреднизолона натрия сукцинатом.

Препарат Цитозар нельзя смешивать с другими лекарствами, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы».

Упаковка

По 1000 мг лиофилизата во флаконах; по 1 флакону в упаковке.

По 100 мг лиофилизата во флаконах и по 5 мл растворителя в ампулах; по 1 флакону и по 1 ампуле в упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Корден Фарма Латина С.П.А. / Corden Pharma Latina S.p.A.

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

Виа Мурильо, 7, Сермонета (ЛТ), 04013, Италия/ VIA MURILLO, 7, SERMONETA (LT), 04013, Италия.