

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

Цитозар® (Cytosar®)

Склад:

діюча речовина: цитарабін;

1 флакон містить 100 мг цитарабіну;

допоміжні речовини: кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид.

1 ампула з розчинником містить: спирт бензиловий, вода для ін'єкцій.

1 флакон містить 1000 мг цитарабіну;

допоміжні речовини: кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодуючі засоби. Антинеопластичні засоби.

Структурні аналоги піримідину.

Код АТС L01B C01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Досягнення та підтримка ремісії при гострих нелімфобластних лейкозах у дорослих та дітей.

Лікування інших видів лейкозів, таких як гострий лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлобластний лейкоз (бластний криз).

Профілактика або лікування лейкозного менінгіту інтратекально у вигляді монотерапії або у комбінації з іншими препаратами (метотрексат, гідрокортизон).

Цитозар® можна застосовувати у вигляді монотерапії або у комбінації з іншими антинеопластичними засобами; кращі результати зазвичай досягаються при комплексному лікуванні. Ремісії, індуковані препаратом Цитозар®, є короткотривалими без подальшої підтримуючої терапії.

Терапія лейкозу з високим ризиком ускладнень, рефрактерного лейкозу та рецидиву гострого лейкозу незалежно від супутнього застосування протипухлинних хіміотерапевтичних засобів високими дозами препарату.

У складі комбінованої терапії (LSA2L2) для лікування неходжкінських лімфом у дітей.

Цитозар® експериментально застосовували для лікування різних видів новоутворень. Загалом, у невеликій кількості пацієнтів із солідними пухлинами була позитивна відповідь на лікування.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини.
- Медикаментозне пригнічення діяльності кісткового мозку (за умов оцінки ризику та очікуваної користі).
- У період вагітності препарат слід вводити лише після оцінки ризиків та очікуваної користі (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Під час годування груддю прийом препарату слід припинити (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Спосіб застосування та дози.

Цитозар® призначає лише лікар, який має досвід проведення протипухлинної терапії.

Препарат слід застосовувати у комбінації з іншими цитотоксичними засобами, використовуючи різні схемами дозування. Його можна вводити шляхом внутрішньовенної інфузії або ін'єкції, підшкірно або інтратекально. Підшкірно дозволяється вводити лише розчин для ін'єкцій з концентрацією 20 мг/мл.

Стандартна доза для підшкірного застосування становить 20-100 мг/м² поверхні тіла залежно від показань та режиму дозування.

Для інтратекального введення препарату та при лікуванні високими дозами не дозволяється використовувати розчинники, що містять бензиловий спирт (див. розділ «Особливості застосування»).

Дозування для дорослих

1. Індукція ремісії

а./ Тривале застосування

Рекомендована доза для болюсної ін'єкції становить 2 мг/кг маси тіла на добу протягом 10 днів. Кількісний аналіз крові слід проводити щоденно. У разі відсутності терапевтичного ефекту та появи ознак токсичності дозу можна збільшити до 4 мг/кг маси тіла на добу. Застосування такої дози можна продовжувати до появи терапевтичної відповіді або ознак токсичності. За умов застосування вищенаведеної дози токсичні симптоми спостерігаються майже в усіх пацієнтів.

Дозу 0,5-1 мг/кг маси тіла на добу можна вводити шляхом інфузії протягом не більше 24 годин. У більшості пацієнтів задовільний результат спостерігається вже після першої години інфузії. Через 10 днів дозу можна збільшити максимум до 2 мг/кг маси тіла на добу та застосовувати до появи ознак токсичності або до досягнення ремісії.

б./ Переривчаста терапія

Цитозар® вводять внутрішньовенно протягом 5 днів поспіль у дозах 3-5 мг/кг маси тіла на добу.

Лікування повторюють після перерви, що триває від 2 до 9 днів. Такий режим лікування слід продовжувати до появи ознак токсичності або досягнення ремісії.

Появу ознак відновлення кісткового мозку можна очікувати через 7-64 днів (у середньому 28 днів).

Стандартну дозу можна поступово збільшити, якщо немає ознак токсичності і не спостерігається ремісія за умов стандартного режиму дозування.

2. Підтримуюче дозування

Ремісію, що була досягнута із застосуванням цитарабіну та/або інших препаратів, можна підтримувати, застосовуючи 1-2 внутрішньовенних або підшкірних введення препарату Цитозар® на тиждень у дозі 1 мг /кг маси тіла.

3. Лікування високими дозами

При хіміотерапії високими дозами Цитозар® вводять із розрахунку 2- 3 г/м² поверхні тіла шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1-3 години кожні 12 годин протягом 1-6 днів.

Хіміотерапія високими дозами повинна проводитись з особливою обережністю лише медичним персоналом, який має досвід такого лікування.

Сумарна переносима доза може бути вищою, якщо пацієнти отримують препарат шляхом швидких внутрішньовенних ін'єкцій, а не повільних інфузій. Цей феномен пов'язаний зі швидкою інактивацією препарату та короткочасністю впливу високих концентрацій на чутливі нормальні та пухлинні клітини після швидкого введення. Нормальні та пухлинні клітини схожим чином відповідають на ці різні способи застосування препарату, тому чітких клінічних переваг будь-якого з цих способів не виявлено.

4. Інtrateкальне застосування при лейкозному менінгіті

Застосування препарату Цитозар® у вигляді монотерапії шляхом інtrateкального введення або у комбінації з метотрексатом (15 мг/м²) та гідрокортизоном (15 мг/м²) залежить від конкретного випадку (фокальне ураження центральної нервової системи при лейкозі може не відповідати на інtrateкальне лікування препаратом Цитозар®, тому застосування променевої терапії є більш доцільним).

Дози цитарабіну, що застосовують при монотерапії з інtrateкальним введенням, знаходяться у межах від 5 до 75 мг/м² і зазвичай становлять 30 мг/м² кожні 4 дні, поки показники спинномозкової рідини не досягнуть норми (з наступним додатковим лікуванням). Дозування залежить від типу та тяжкості неврологічної симптоматики, а також ефективності попередньої терапії.

За літературними даними (клінічні випадки), Цитозар® вводили інtrateкально в комбінації з метотрексатом і гідрокортизоном.

Для приготування розчину цитарабіну для інtrateкального введення не слід використовувати розчинники, що містять бензиловий спирт (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Цитозар® слід з обережністю призначати пацієнтам із нирковою недостатністю. Рекомендується зменшити дозу залежно від стану функції нирок. Токсичні реакції з боку ЦНС після лікування високими дозами препарату Цитозар® є більш імовірними для пацієнтів із нирковою недостатністю.

Пацієнти з печінковою недостатністю

У випадку печінкової недостатності Цитозар® слід призначати з обережністю та у менших дозах. Значна частина введеного препарату виводиться печінкою. Токсичні реакції з боку ЦНС після лікування високими дозами препарату Цитозар® є більш імовірними для пацієнтів із печінковою недостатністю.

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку гірше переносять токсичні побічні ефекти, тому слід посилити контроль за їх станом через можливий розвиток лейкопенії, тромбоцитопенії та анемії. При необхідності слід призначити підтримуюче лікування. Лікування високими дозами пацієнтів віком від 60 років і старше слід проводити за умов оцінки співвідношення ризику та очікуваної користі.

Діти

Немає чітких даних щодо безпеки застосування препарату дітям. Схеми дозування для дітей аналогічні до схем лікування дорослих. Повідомляли про виникнення відстроченого прогресуючого висхідного паралічу, що призводив до летальних випадків, у дітей із гострим мієлоцитарним лейкозом після інтратекального та внутрішньовенного введення цитарабіну у стандартних дозах у комбінації з іншими препаратами.

Приготування розчину

Порошок по 100 мг у флаконах з розчинником в ампулах по 5 мл:

Розчинники, які можна використовувати для розведення порошку, що міститься у флаконі:

- 5 мл 0,9 % розчин бензилового спирту (розчинник, що додається до флакона);
- вода для ін'єкцій;
- розчин хлориду натрію 0,9 %;
- розчин глюкози 5 %.

Використовуючи ампулу з розчинником (додається до флакона з порошком), необхідно приготувати розчин з концентрацією 20 мг/мл (100 мг цитарабіну розчинити у 5 мл розчинника). Приготований розчин слід вводити негайно.

Приготований розчин можна розбавити 0,9 % розчином хлориду натрію або 5 % розчином глюкози.

Розчин можна розбавляти до концентрації цитарабіну 0,5 мг/мл. З мікробіологічної точки зору розчин слід вводити негайно.

Розчин для інтратекального введення не має містити бензилового спирту (розчинник, що додається до флакона з порошком, містить бензиловий спирт), тому для приготування розчину слід використовувати 5-10 мл 0,9% розчину хлориду натрію (або відповідно до рекомендацій: лактатний розчин Рінгера, спинномозкову рідину пацієнта без додавань жодних розчинників, такий розчин слід вводити негайно після приготування).

Порошок по 1000 мг у флаконах:

Розчинники, які можна використовувати для розведення порошку, що міститься у флаконі:

- вода для ін'єкцій;
- розчин хлориду натрію (0,9 %);
- розчин глюкози (5 %).

Розчин потрібно розбавляти до концентрації цитарабіну 0,5 мг/мл. З мікробіологічної точки зору розчин слід вводити негайно.

Розчин для інтратекального введення не має містити бензилового спирту, тому для приготування розчину слід використовувати 5-10 мл 0,9 % розчину хлориду натрію (або відповідно до рекомендацій: лактатний розчин Рінгера, спинномозкову рідину пацієнта без додавань жодних розчинників, такий розчин слід вводити негайно після приготування).

Перед застосуванням готовий розчин необхідно перевірити з метою виключення наявності нерозчинених часточок або зміни забарвлення.

Цитозар® можна одночасно застосовувати з метотрексатом, іншими протипухлинними препаратами, але не рекомендується змішувати їх в одному шприці чи інфузійній системі.

Дослідження хімічної і фізичної стабільності показали, що розчин препарату Цитозар® 20 мг/мл (при застосуванні у якості розчинника 0,9 % розчину бензилового спирту) залишається стабільним 4 доби при температурі 2-8 °С та 24 години при температурі не вище 30 °С.

Побічні реакції.

Очікувані побічні реакції

Порушення з боку органів кровоносної та лімфатичної системи

Оскільки Цитозар® має токсичний вплив на кістковий мозок, можливі клітинні зміни кісткового мозку та периферичної крові. При застосуванні препарату можливий розвиток анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії, мегалобластозу, а також зниження кількості ретикулоцитів.

Інфекції та інвазії

Інфекції: вірусні, бактеріальні, грибові, паразитичні або сапрофітні інфекції будь-якої локалізації можуть бути пов'язані із застосуванням Цитозар® у монотерапії або в комбінації з іншими імунодепресивними препаратами у дозах, що впливають на клітинний або гуморальний імунітет. Ці інфекції можуть бути слабо виражені, але можуть бути важкими та навіть летальними.

Синдром цитарабіну

Синдром цитарабіну був описаний у роботах Кастбері. Він характеризується гарячкою, міалгією, болем у кістках, зрідка болем у грудній клітці, макулопапульозним висипом, кон'юнктивітом та загальною слабкістю. Зазвичай він спостерігається через 6-12 годин після застосування препарату. Доведена ефективність кортикостероїдів для лікування та профілактики цього синдрому. Якщо визначено, що симптоматика піддається лікуванню, слід призначити кортикостероїди та не припиняти лікування препаратом Цитозар®.

Стандартний режим дозування

При лікуванні за допомогою стандартних схем дозування цитарабіну у комбінації з іншими препаратами пацієнти повідомляли про біль у животі (перитоніт) та коліт із позитивною реакцією на приховану кров із супутніми нейтропенією та тромбоцитопенією. Пацієнти реагували на консервативне медикаментозне лікування.

У дітей із гострим мієлоцитарним лейкозом повідомляли про відстрочений прогресуючий висхідний параліч, що призводив до летальних наслідків, після інтратекального та внутрішньовенного введення цитарабіну у стандартних дозах у комбінації з іншими препаратами.

Інфекції та інвазії: пневмонія, сепсис, запалення підшкірної клітковини у місці ін'єкції.

З боку органів кровоносної та лімфатичної системи: лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, мегалобластоз, ретикулоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілаксія, алергічний набряк.

З боку обміну речовин та харчування: анорексія.

З боку нервової системи: нейротоксичність, неврит, запаморочення, головний біль.

З боку органів зору: кон'юнктивіт (може супроводжуватися висипом).

З боку серця: перикардит.

З боку судин: тромбофлебіт.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: ускладнене дихання, біль у горлі.

З боку шлунково-кишкового тракту: панкреатит, утворення виразок у стравоході, біль у животі, діарея, езофагіт, нудота/блювання, запалення або покриття виразками слизової оболонки порожнини рота або анальної ділянки.

З боку гепатобілярної системи: печінкова дисфункція, жовтяниця.

Захворювання шкіри та підшкірної тканини: покриття шкіри виразками, алопеція, поява ластовиння, висипання, свербіж, кропив'янка.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: порушення функції нирок, затримка сечовиділення.

Загальні розлади та реакції у місці введення препарату: біль у грудях, гарячка, реакції у місці введення (біль та запалення у місці підшкірного введення).

Інтратекальне введення

Інтратекальне введення препарату Цитозар® може призвести до системної токсичності, тому показаний ретельний нагляд за системою кровотворення. Може знадобитися коригування антилейкозної терапії. Значно виражена токсичність виникає рідко. До побічних реакцій, що найчастіше виникають при інтратекальному введенні, належать нудота, блювання та гарячка. Ці реакції виражені слабо та зникають самі по собі. Повідомляли про розвиток параплегії. Повідомляли про розвиток некротичної лейкоенцефалопатії з судомами або без них; у деяких випадках пацієнтам вводили інтратекально метотрексат і гідрокортизон, а також застосовували опромінення ЦНС. Повідомляли про ізольовану нейротоксичну дію. Двоє пацієнтів у стані ремісії, яких лікували за допомогою комбінованої системної хіміотерапії, профілактичного опромінення ЦНС та інтратекального введення цитарабіну, втратили зір. При одночасному застосуванні препарату Цитозар® інтратекально та внутрішньовенно протягом кількох днів існує ризик виникнення токсичних реакцій з боку спинного мозку, проте, при лікуванні серйозних захворювань небезпечних для життя, лікар на свій розсуд призначає подальше інтратекальне та внутрішньовенне застосування препарату Цитозар®.

Схеми із застосуванням високих доз

Інфекції та інвазії: сепсис, абсцес печінки.

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

Розлади зору: токсичний вплив 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 з боку шлунково-кишкового тракту: некроз кишечника, некротичний коліт, утворення виразок у ШКТ (у тому числі кистозний пневматоз кишечника, що призводить до перитоніту).

Гепатобіліарні розлади: пошкодження печінки з гіпербілірубінемією.

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

У деяких пацієнтів у місці ін'єкції або інфузії виникав тромбофлебіт, деякі пацієнти повідомляли про виникнення болю та запалення у місцях підшкірних ін'єкцій. Проте у більшості випадків препарат переноситься добре.

У десяти пацієнтів, яким застосовували експериментальну програму терапії, що включає проміжні дози цитарабіну (1 г/м²) незалежно від застосування інших хіміотерапевтичних засобів (meta-AMSA, даунорубіцин, VP-16) розвинувся дифузний інтерстиціальний пульмоніт, причина якого залишилася нез'ясованою, однак він міг бути пов'язаний із терапією цитарабіном.

У поодиноких випадках повідомлялося про висипання на шкірі, що призводили до десквамації. Повна алопеція є більш поширеною реакцією на терапію високими дозами, ніж на стандартну програму лікування.

При застосуванні терапії високими дозами заборонено використовувати розчинник, що містить бензиловий спирт.

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. Зафіксовано летальний випадок.

Передозування.

Не існує антитоду, який можна застосовувати при передозуванні цитарабіну. Неприйнятне прискорення незворотної нейротоксичної дії та летальний випадок були зафіксовані після здійснення 12 інфузій тривалістю по 1 годині кожні 12 годин у разовій дозі 4,5 г/м². У випадку передозування слід припинити лікування препаратом Цитозар® та призначити лікування спрямоване на пригнічення діяльності кісткового мозку (повне переливання крові та тромбоцитів, антибіотики).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Порушення фертильної функції

Через потенційно можливий розвиток відхилень під час терапії цитотоксичними препаратами, особливо протягом I триместру, для пацієнок, які вагітні або можуть завагітніти під час прийому Цитозар®, необхідно виконати оцінку потенційного ризику для плода і доцільності збереження вагітності. Є певний, але значно менший ризик, якщо терапію розпочати протягом II або III триместрів. Хоча існують випадки народження здорових дітей жінками, які отримували лікували цитарабіном протягом усіх трьох триместрів, за такими дітьми необхідний подальший медичний нагляд.

Чоловіки повинні застосовувати засоби контрацепції для попередження запліднення під час лікування та протягом не менше 6 місяців після лікування. Перед початком лікування пацієнтів слід повідомити про існуючу можливість зберігання сперми, оскільки існує ризик виникнення необоротного безпліддя після лікування препаратом Цитозар®.

Вагітність

Дослідження щодо застосування препарату вагітним жінкам не проводились. Для деяких видів тварин цитарабін є тератогенною речовиною. Цей препарат слід призначати вагітним жінкам або жінкам, які можуть бути вагітними, лише у випадках, коли потенційна користь для матері більша за потенційний ризик для плода. Жінкам репродуктивного віку рекомендується запобігати виникненню вагітності, тобто застосовувати відповідні засоби контрацепції.

У жінок, які застосовували цитарабін у період вагітності (у вигляді монотерапії або у комбінації з іншими препаратами), народжувалися здорові діти. Деякі діти були недоношеними або народилися з низькою масою тіла. За деякими дітьми проводили спостереження протягом періоду від 6 тижнів до 7 років після впливу препарату і не було виявлено жодних патологій. Одна дитина померла через 80 днів від гастроентериту.

Повідомлялося про 2 випадки вроджених патологій, зокрема коли плід зазнав впливу системної терапії цитарабіном протягом I триместру вагітності. Зазначені патології включають дефекти дистальних відділів верхніх і нижніх кінцівок та деформацію кінцівок і вух.

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

Годування груддю

Невідомо, чи екскретується препарат у грудне молоко. У зв'язку з тим, що багато ліків екскретуються у грудне молоко та через потенційний ризик розвитку побічних реакцій, спричинених цитарабіном, необхідно припинити годування груддю або припинити застосування ліків, приймаючи до уваги користь від використання препарату для матері.

Діти.

Препарат застосовують у педіатричній практиці.

Особливі заходи безпеки.

Оскільки препарату Цитозар® властива токсична дія, при роботі з препаратом необхідно дотримуватися нижченаведених рекомендацій:

- персонал повинен володіти навичками розведення, введення препарату та поводження з ним;
- вагітним жінкам заборонено працювати з препаратом;
- персонал повинен носити захисний одяг (окуляри, медичні халати та одноразові рукавички і маски);
- для розведення розчину слід відвести спеціальну ділянку (бажано з ламінарним повітряним потоком);
- робоча поверхня має бути захищена поглинаючим папером із пластмасовою основою одноразового використання;
 - усі матеріали, що використовували під час розведення, введення препарату або прибирання (включаючи рукавички), необхідно утилізувати згідно з діючими вимогами;
 - у разі випадкового потрапляння на шкіру або в очі, уражене місце слід негайно промити великою кількістю води, водою з милом або розчином бікарбонату натрію, а також звернутися до лікаря;
 - розлитий розчин необхідно змити буферним розчином з рН 7-8 (наприклад, фосфатно-буферним розчином).

Особливості застосування.

У період індукції ремісії хворі мають перебувати у закладах із відповідним лабораторним і реанімаційним устаткуванням, достатнім для контролю переносимості препарату, захисту та підтримки стану пацієнта при токсичній дії препарату. Основним токсичним ефектом препарату Цитозар® є 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 препарату Цитозар® необхідно порівняти потенційну користь для хворого та ризик розвитку токсичних явищ. Перед проведенням оцінки користь/ризик або перед початком терапії лікар має ознайомитися з наведеними нижче рекомендаціями.

Порушення з боку органів кровоносної та лімфатичної систем

Цитозар® є потенційно шкідливим для кісткового мозку. Ступінь шкідливого впливу залежить від дозування та режиму прийому. У випадку медикаментозного пригнічення діяльності кісткового мозку лікування слід починати з обережністю, після оцінки можливих ризиків та очікуваної користі. Лікування слід проводити під ретельним медичним наглядом. На початку лікування необхідно щоденно контролювати рівень лейкоцитів і тромбоцитів у крові. Після зникнення бластних клітин у периферичній

крові рекомендується проводити постійний моніторинг кісткового мозку, тому що пригнічення його діяльності може спричинити важкі, інколи летальні наслідки (інфекційні ускладнення внаслідок гранулоцитопенії та інші порушення імунної системи, вторинні крововиливи внаслідок тромбоцитопенії). За пацієнтами, які застосовують Цитозар®, слід уважно наглядати. Рекомендується часто визначати кількості лейкоцитів і тромбоцитів. Якщо медикаментозне пригнічення діяльності кісткового мозку призводить до зниження рівня лейкоцитів у крові нижче 50000/мм³, поліморфноядерних гранулоцитів нижче 1000/мм³, слід розглянути варіант призупинення або зміни лікування. Після припинення лікування кількість клітин периферичної крові може знижуватися ще протягом 5-7 днів, досягаючи найнижчого рівня на 12-24 день після припинення застосування препарату. Лікування можна продовжити тільки після появи чітких ознак відновлення кісткового мозку (за результатами повторних аналізів кісткового мозку). У медичному закладі має бути устаткування для лікування потенційно летальних ускладнень пригнічення кісткового мозку.

Печінкова та/або ниркова функція

Очевидно, печінка нейтралізує значну частину застосованої дози цитарабіну. Зокрема, токсичні реакції з боку ЦНС після лікування високими дозами цитарабіну є більш імовірними для пацієнтів із нирковою або печінковою недостатністю. Пацієнтам із нирковою або печінковою недостатністю слід з обережністю приймати препарат, можливо, у менших дозах.

Синдром лізису пухлини

Як й інші цитотоксичні засоби, Цитозар® може спричинити гіперурикемію внаслідок швидкого руйнування неопластичних клітин. Тому протягом лікування слід регулярно перевіряти рівень сечової кислоти в крові та, за необхідності, призначати підтримуючу терапію (наприклад, застосування рекомбінантної урат-оксидази, аллопуринолу, збільшення кількості вживаної рідини).

Анафілактичні реакції

Під час лікування цитарабіном спостерігалися анафілактичні реакції. Повідомлялося про анафілактичну реакцію, що виникла одразу після внутрішньовенного введення препарату та призвела до порушення кровообігу та дихання, що вимагало реанімації.

Лікування високими дозами препарату Цитозар®

Після лікування високими дозами цитарабіну (2-3 г/м²) повідомлялося про виникнення важких токсичних реакцій, інколи з летальним наслідком, з боку центральної нервової системи (ЦНС), шлунково-кишкового тракту та легенів (що відрізняються від тих, що виникають під час прийому стандартних доз препарату Цитозар®). До таких реакцій належать: оборотне пошкодження роівки та геморагічний кон'юнктивіт, яких можна уникнути або звести до мінімуму їх прояви шляхом профілактики очними краплями, що містять кортикостероїди; у більшості випадків оборотні порушення функції головного мозку та мозочка, в тому числі зміна особистості, сонливість і кома, конвульсії; виразки кишково-шлункового тракту з тяжким перебігом, у тому числі кистозний пневматоз кишечника, що призводить до перитоніту; сепсис і абсцес печінки; набряк легенів, ушкодження печінки з гіпербілірубінемією; некроз кишечника та некротичний коліт. У двох дорослих пацієнтів із гострим нелімфоцитарним лейкозом розвинулася периферична моторна та сенсорна нейропатія після консолідації високими дозами Цитозар®, даунорубіцину та аспарагінази. Пацієнтів, яким застосовують лікування високими дозами препарату Цитозар®, необхідно обстежити на наявність симптомів нейропатії, оскільки може знадобитися коригування режиму дозування з метою уникнення необоротних неврологічних порушень.

Пригнічення імунітету/підвищена схильність до інфекцій

Введення живих або атенуйованих живих вакцин пацієнтам, імунітет яких послаблений внаслідок прийому хіміотерапевтичних препаратів, у тому числі цитарабіну, може призвести до розвитку серйозних або летальних інфекцій. Пацієнтам, які отримують цитарабін, слід уникати вакцинації живими вакцинами. Можливе введення інактивованих або убитих вакцин, проте відповідь на такі вакцини може бути слабшою. Вірусні, бактеріальні, грибові, паразитичні або сапрофітні інфекції будь-якої локалізації можуть бути пов'язані із застосуванням препарату Цитозар® у вигляді монотерапії або у комбінації з іншими імуносупресивними засобами в дозах, що пригнічують клітинний або гуморальний імунітет. Ці інфекції можуть бути слабо виражені, але можуть бути важкими та навіть летальними.

Після повторного внутрішньовенного застосування препарату протягом кількох годин може виникнути нудота або блювання. Таких реакцій можна уникнути, якщо вводити препарат шляхом інфузії.

У пацієнтів, яким застосовували лікування препаратом Цитозар® у комбінації з іншими препаратами, спостерігався гострий панкреатит.

Бензиловий спирт, що міститься у розчиннику для цього препарату (порошок Цитозар® по 100 мг та розчинник для приготування розчину для ін'єкцій) може призвести до розвитку летального Гаспінг-синдрому в недоношених дітей. Його заборонено застосовувати у недоношених дітей та новонароджених. Може спричинити токсичні або алергічні реакції в немовлят і дітей віком до 3 років.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто препарат вважається таким, що майже не містить натрію.

Канцерогенність препарату Цитозар® була доведена під час досліджень із залученням тварин. Подібна дія не може бути виключена при тривалому застосуванні цитарабіну людям.

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

Цитозар® не впливає на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. Під час лікування цитарабіном може спостерігатися дискомфорт, запаморочення або нудота (див. розділ «Побічні реакції»). У такому випадку керувати транспортними засобами чи іншими автоматизованими системами не рекомендується.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Поєднання цитарабіну з іншими антибластичними засобами, мієлосупресивними речовинами або променевою терапією можуть посилити цитотоксичну та імуносупресивну дію.

Дигоксин: у пацієнтів, які одержували бета-ацетилдигоксин та хіміотерапію, що включала циклофосфамід, вінкристин та преднізон, спостерігалася оборотне зниження рівноважної концентрації дигоксину в плазмі крові та ниркової екскреції глікозиду незалежно від прийому цитарабіну або прокарбазіну. Змін у рівноважній концентрації дигітоксину не виявлено. Тому слід контролювати концентрацію дигоксину в плазмі крові пацієнтів, яким застосовують подібні режими комбінованої хіміотерапії. Призначення дигітоксину таким пацієнтам може розглядатися як альтернативне лікування.

Гентаміцин: *in vitro* дослідження взаємодії між гентаміцином і цитарабіном виявили існування антагонізму стосовно чутливих штамів *K. pneumoniae*. Це дослідження дає можливість передбачити, що у хворих, які приймають цитарабін і гентаміцин для лікування інфекцій, спричинених *K. pneumoniae*, відсутність швидкого терапевтичного ефекту може свідчити про необхідність повторної оцінки антибактеріальної терапії.

Фторцитозин: клінічні дані свідчать про можливе зниження ефективності фторцитозину при одночасному застосуванні з препаратом Цитозар®. Це може бути пов'язано з потенційно конкурентним інгібуванням його накопичення.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Як аналог піримідинового нуклеозиду (що відрізняється від звичайного цитидину чи дезоксицитидину ДНК чи РНК у цукровій частині молекули, він містить арабінозу замість рибози чи дезоксирибози), цитарабін є антибластичним засобом, що пригнічує синтез ДНК. Також він має антивірусні та імуносупресорні властивості. Детальне вивчення механізму цитотоксичності *in vitro* вказує, що основною дією цитарабіну є пригнічення синтезу дезоксицитидину (як антиметаболіт, що залежить від клітинного циклу, він пригнічує синтез ДНК під час S-фази мітозу), хоча пригнічення цитидилових кіназ та включення сполуки до нуклеїнових кислот можуть також відігравати роль у цитостатичній та цитотоксичній дії препарату. Завдяки своїй цитотоксичній дії, цитарабіну викликає, дозозалежне руйнування клітин у проліферуючих тканинах.

Основною токсичною дією, що обмежує дозу цитарабіну, яка спостерігається в усіх досліджених видів, є мієлосупресія, котра проявляється мегалобластозом, ретикулоцитопенією, лейкопенією та тромбоцитопенією. До інших органів-мішеней належать печінка, нирки та головний мозок. Повідомлялося про те, що цитарабін спричиняв значне пошкодження хромосом, включаючи хроматидні розриви, а також злоякісну трансформацію клітин гризунів у культурі. Цитарабін характеризується ембріотоксичними та тератогенними властивостями і спричиняє пери- та постнатальну токсичність у різних видів. Про проведення офіційних досліджень репродуктивної токсичності препарату не повідомлялося, однак після застосування препарату у мишей спостерігалися аномалії структури голівок сперматозоїдів.

Фармакокінетика.

Загальні фармакокінетичні властивості

Цитарабін є неефективним при пероральному прийомі (тільки приблизно 20 % дози при оральному застосуванні всмоктується у шлунково-кишковому тракті). Процес елімінації з крові має двофазний характер: початкова фаза розподілу (приблизно 10 хвилин) та друга фаза виведення (1-3 години).

Розподіл

Відносно рівномірний рівень у сироватці крові досягається шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії.

Після внутрішньовенної ін'єкції цитарабіну його концентрація у спинномозковій рідині залишається значно нижчою за рівень у плазмі крові. Однак через 2 години безперервної інфузії концентрація препарату у спинномозковій рідині може досягти 40 % від рівня плазми крові.

Біотрансформація

Після парентерального введення препарат швидко метаболізується головним чином печінкою та, можливо, нирками. Цитарабін дезамінується до арабінофуранозилурацилу. Після внутрішньовенного введення однократної високої дози в більшості пацієнтів протягом 15 хвилин рівень препарату в крові падає до рівня, який практично не піддається вимірюванню. У деяких пацієнтів уже через 5 хвилин після ін'єкції рівень циркулюючого препарату був таким, який неможливо виявити. Наприкінці фази виведення рівень неактивного метаболіту (1-бета-D-арабіноза-урацил) у плазмі крові становить 80 %. Під час інтратекального введення період напіввиведення цитарабіну з ліквору становить приблизно 2 години. Метаболізм препарату є мінімальним, оскільки в цьому місці концентрації дезамінази є низькими.

Виведення з організму

Після внутрішньовенного введення людині тільки 5,8 % введеної дози виводиться з організму в незміненому вигляді з сечею протягом 12-24 годин; 90 % дози виводиться у вигляді дезамінованого препарату.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий ліофілізат; розчинник: прозорий безбарвний розчин.

Несумісність.

Через фізико-хімічну несумісність Цитозар® не слід застосовувати разом із гепарином, інсуліном, 5-фтороурацилом, нафциліном, оксациліном, пеніциліном-G та метилпреднізолону натрію сукцинатом. Ці медичні препарати не можна змішувати з іншими ліками або електролітами, окрім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Упаковка.

По 1000 мг ліофілізату у флаконах; по 1 флакону в упаковці.

або по 100 мг ліофілізату у флаконах та по 5 мл розчинника в ампулах; по 1 флакону та по 1 ампулі в упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Актавіс Італія С.п.А./Actavis Italy S.p.A.

Місцезнаходження.

Віа Пастер, 10, 20014 Нервіано (Мілан), Італія/Via Pasteur, 10, 20014 Nerviano (Milan), Italy.