

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

# Цитозар<sup>®</sup>

(Cytosar<sup>®</sup>)

### **Склад:**

*діюча речовина:* цитарабін;

1 флакон містить 100 мг цитарабіну;

*допоміжні речовини:* кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид.

1 ампула з розчинником містить спирту бензилового 9 мг/мл, воду для ін'єкцій.

1 флакон містить 1000 мг цитарабіну;

*допоміжні речовини:* кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид.

**Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

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

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні та імуномодельючі засоби. Антинеопластичні засоби. Структурні аналоги піримідину. Цитарабін.

Код АТХ L01B C01.

### **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 цитарабін спричиняє дозозалежне руйнування клітин у проліферуючих тканинах.

### *Фармакокінетика.*

#### Загальні фармакокінетичні властивості

Цитарабін є неефективним при пероральному прийомі (тільки приблизно 20 % дози при пероральному 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 продукту.

### **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, як монотерапія або у комбінації з іншими препаратами (метотрексат, гідрокортизон).

Цитозар® можна застосовувати як монотерапію 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 невеликої кількості пацієнтів із солідними пухлинами була позитивна відповідь на лікування.

### ***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, зазначеної в розділі «Склад».
- 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»).
- Лактація: під час прийому препарату годування груддю слід припинити (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Розчинник, що містить бензиловий спирт як консервант, не можна використовувати для відновлення ліофілізату у таких випадках: внутрішньовенне лікування високими дозами та інтратекальне лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

### ***Особливі заходи безпеки.***

Будь-який невикористаний препарат або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

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

- персонал повинен володіти навичками 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 роботи з препаратом, необхідно помістити в сміттєві мішки для відходів підвищеної небезпечності, які потім спалюють при високих температурах;
- 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 розвести розчином натрію гіпохлориту (що містить 1 % хлору) і потім змити водою;
- засоби, що застосовувалися для прибирання, необхідно утилізувати, як вказано вище.

### ***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, спостерігалось оборотне зниження рівноважної концентрації дигоксину в плазмі крові та ниркової екскреції глікозиду незалежно від прийому цитарабіну або прокарбазину. 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 *Klebsiella pneumoniae*. Це дослідження дає можливість передбачити, що у хворих, які приймають цитарабін і гентаміцин для лікування інфекцій, спричинених *Klebsiella 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 цитарабіном. Це може бути пов'язано з потенційно конкурентним інгібуванням його накопичення.

*Метотрексат.* Внутрішньовенне застосування цитарабіну в комбінації з інтратекальним введенням метотрексату може підвищити ризик розвитку тяжких неврологічних побічних реакцій, таких як головний біль, параліч, кома та інсультподібні епізоди (див. розділ «Особливості застосування»).

## **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 під час токсичної 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 оцінити співвідношення користь/ризик. Перед проведенням оцінки або перед початком терапії лікар має ознайомитися з наведеними нижче рекомендаціями.

### *Анафілактичні реакції*

Під час лікування цитарабіном спостерігалися анафілактичні реакції, див. розділ «Побічні реакції». Повідомлялося про анафілактичну реакцію, яка виникла одразу після внутрішньовенного введення препарату та призвела до порушення кровообігу та дихання, що вимагало реанімаційних заходів.

### *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 разі 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 постійний моніторинг кісткового мозку, тому що пригнічення його діяльності може спричинити тяжкі, 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  $5000/\text{мм}^3$ , поліморфноядерних гранулоцитів нижче  $1000/\text{мм}^3$ , слід розглянути питання припинення або зміни лікування. Після припинення лікування кількість клітин периферичної крові може знижуватися ще протягом 5–7 днів, досягаючи найнижчого рівня на 12–24-ий 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.

## *Неврологічні побічні реакції*

При внутрішньовенному введенні цитарабіну в комбінації з інтратекальним введенням метотрексату спостерігалися випадки тяжких неврологічних побічних реакцій, від головного болю до паралічу, коми та інсультподібних епізодів, переважно в молодих людей та підлітків.

## *Синдром лізису пухлини (СЛП)*

Як і у разі лікування іншими цитотоксичними засобами, застосування препарату Цитозар® може призвести до синдрому лізису пухлини, спричиненого швидким руйнуванням пухлинних клітин. Вторинна гіперурикемія, пов'язана з цим синдромом, може викликати гостру ниркову недостатність. На додаток до інших досліджень і клінічних тестів слід регулярно перевіряти рівні сечової кислоти в крові. За необхідності має бути надане відповідне підтримуюче лікування.

## *Лікування високими дозами препарату Цитозар®*

Після лікування високими дозами цитарабіну (2–3 г/м<sup>2</sup>) повідомлялося про виникнення тяжких 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 рогівки 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; виразки кишково-шлункового тракту з тяжким перебігом, у тому числі кістозний пневматоз кишечника, що призводить до перитоніту; сепсис і абсцес печінки; набряк легенів, ураження печінки з гіпербілірубінемією; некроз кишечника та некротичний коліт. У дорослих пацієнтів із гострим нелімфоцитарним лейкозом розвинулася периферична моторна та сенсорна нейропатія після лікування високими дозами препарату Цитозар®, даунорубіцину та аспарагінази. Пацієнтів, яким застосовують лікування високими дозами препарату Цитозар®, необхідно обстежити на наявність симптомів нейропатії, оскільки може бути потрібне коригування режиму дозування з метою уникнення необоротних неврологічних порушень.

## *Пригнічення імунітету/ вакцинація/ підвищена схильність до інфекцій*

Введення живих або атенуйованих живих вакцин пацієнтам, імунітет яких ослаблений 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, паразитарні або сапрофітні інфекції будь-якої локалізації можуть бути пов'язані із застосуванням препарату Цитозар® як 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 тяжкими та навіть летальними.

## *Нудота, блювання*

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

шляхом інфузії.

### *Панкреатит*

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

### *Канцерогенез*

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

### *Інформація щодо допоміжних речовин*

#### *Бензиловий спирт*

Розчинник містить бензиловий спирт (див. розділ «Склад»). Бензиловий спирт як консервант може викликати розвиток реакцій гіперчутливості. Внутрішньовенне введення бензилового спирту асоціювалося з розвитком серйозних побічних реакцій та смерті у педіатричних пацієнтів, включаючи новонароджених (гаспінг-синдром). Хоча стандартні терапевтичні дози цього препарату зазвичай містять значно нижчу кількість бензилового спирту в порівнянні з тією, при якій розвивається гаспінг-синдром, мінімальна кількість бензилового спирту, при якій можуть виникнути токсичні явища, невідома. Лікарські засоби, що містять бензиловий спирт, повинні застосовуватися новонародженим лише у разі абсолютної необхідності або при відсутності альтернативного лікування. У недоношених новонароджених та немовлят з низькою масою тіла при народженні підвищується ризик розвитку токсичних явищ. Лікарські засоби, що містять бензиловий спирт, не слід застосовувати протягом більш ніж одного тижня дітям віком до 3-х років без крайньої необхідності через підвищений ризик накопичення. Якщо застосування лікарських засобів, які містять бензиловий спирт, є абсолютно необхідним, важливо оцінити комбіноване добове метаболічне навантаження бензиловим спиртом з усіх джерел, особливо у пацієнтів з порушеннями функцій печінки чи нирок, а також у вагітних жінок через ризик накопичення і токсичності (метаболічний ацидоз).

Якщо цитарабін призначений у високих дозах чи для інтратекального застосування, не слід використовувати розчинник, що містить бензиловий спирт. Для розведення може бути використаний 0,9 % розчин хлориду натрію, що не містить консервантів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»).

#### *Натрій*

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в кожному флаконі, тобто практично не містить натрію.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

#### Жінки репродуктивного віку/Контрацепція у чоловіків та жінок

У зв'язку з потенційною генотоксичністю жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати високоефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом 6 місяців після прийому останньої дози цитарабіну. Чоловіки з жінками-партнерами

репродуктивного віку повинні бути проінформовані про використання ефективних методів контрацепції протягом лікування та щонайменше 3 місяці після прийому останньої дози цитарабіну.

### Вагітність

Дослідження щодо застосування препарату вагітним жінкам не проводились. Для деяких видів тварин цитарабін є тератогенною речовиною. Цей препарат слід призначати вагітним або жінкам, які можуть бути вагітними, лише у випадках, коли потенційна користь для жінки більша за потенційний ризик для плода.

У жінок, які застосовували цитарабін у період вагітності (як монотерапію 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 вроджені патології, зокрема, коли плід зазнав впливу системної терапії цитарабіном протягом I триместру вагітності. Повідомлялося про 2 випадки вроджених патологій, один з яких включав дефекти дистальних відділів верхніх і нижніх кінцівок, а інший - деформацію кінцівок і вух.

Повідомлялося про розвиток панцитопенії, лейкопенії, анемії, тромбоцитопенії, відхилення рівня електролітів, скороминущої еозінофілії, підвищення 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.

Терапевтичні аборти були здійснені у п'яти випадках у жінок, які проходили терапію цитарабіном. Чотири плоди були в цілому нормальні, проте один мав збільшену селезінку, у іншого була виявлена трисомія за X-хромосомою у хоріонічній тканині.

Через потенційно можливий розвиток відхилень під час терапії цитотоксичними препаратами, особливо протягом I триместру, у пацієток, які є вагітними або можуть завагітніти під час прийому цитарабіну, необхідно оцінити потенційний ризик для плода і доцільність 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 лікування цитарабіном протягом усіх трьох триместрів, за такими дітьми необхідний подальший медичний нагляд.

Розчинник для приготування лікарського засобу містить бензиловий спирт як консервант. Бензиловий спирт може проникати через плаценту (див. розділ «Особливості застосування»).

### Годування груддю

Невідомо, чи екскретується препарат у грудне молоко. У зв'язку з тим, що багато ліків екскретуються у грудне молоко та через потенційну можливість серйозних побічних реакцій на Цитозар® годування груддю слід припинити при прийомі препарату та принаймні 1 тиждень після прийому останньої дози.

### Фертильність

Перед початком лікування чоловіків слід повідомити про існуючу можливість зберігання сперми, оскільки існує ризик виникнення необоротного безпліддя після лікування препаратом

Цитозар®.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або 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.

### ***Спосіб застосування та дози.***

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

Препарат слід застосовувати у комбінації з іншими цитотоксичними засобами, використовуючи різні схеми дозування. Його можна вводити шляхом внутрішньовенної інфузії або ін'єкції, підшкірно або інтратекально.

Для приготування розчину цитарабіну для внутрішньовенного введення у високих дозах чи для інтратекального застосування не слід використовувати розчинники, що містять бензиловий спирт (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»). Для розведення може бути застосований 0,9 % розчин натрію хлориду, що не містить консервантів.

Підшкірно дозволяється вводити лише розчин для ін'єкцій з концентрацією 20 мг/мл. Стандартна доза для підшкірного застосування становить 20–100 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла залежно від показань та режиму дозування.

#### *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 за умови відсутності 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 0,5–1,0 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/м<sup>2</sup> 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. Інтратекальне застосування при лейкозному менінгіті*

(Фокальне ураження центральної нервової системи при лейкозі може не відповідати на інтратекальне лікування препаратом Цитозар®, тому застосування променевої терапії є більш доцільним).

Дози цитарабіну, що застосовують при монотерапії з інтратекальним введенням, знаходяться у межах від 5 до 75 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла і зазвичай становлять 30 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла кожні 4 дні, поки показники спинномозкової рідини не досягнуть норми (з подальшим додатковим лікуванням). Дозування залежить від типу та тяжкості неврологічної симптоматики, а також ефективності попередньої терапії.

За даними наукової літератури (клінічні випадки), Цитозар® вводили інтратекально в комбінації з метотрексатом і гідрокортизону сукцинатом.

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.

### *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 разі 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 слід проводити за умов оцінки співвідношення ризику та очікуваної користі.

#### Приготування розчину

Порошок по 100 мг у флаконі та по 5 мл розчинника в ампулі:

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

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

Використовуючи ампулу з розчинником, що додається до флакона з порошком, отримують 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 – спинномозкову рідину пацієнта без додавання жодних консервантів, такий розчин слід вводити негайно після приготування).

Порошок по 1000 мг у флаконі:

Розчинники, які можна використовувати для розведення ліофілізату, 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 – спинномозкову рідину пацієнта без додавання жодних консервантів, 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 як розчинника 0,9 % розчину бензилового спирту) залишається стабільним 4 доби при температурі 2–8 °С та 24 години при температурі не вище 30 °С.

Якщо розведений розчин не використовується відразу, термін та умови його зберігання є відповідальністю лікаря. Як правило, розчин не можна зберігати довше 24 годин при температурі 2–8 °С (в холодильнику), за винятком випадків, коли розведення відбувається в контрольованих і валідованих асептичних умовах. Розчин для ін'єкцій, приготований для інтратекального введення, слід використовувати відразу після розведення.

### *Діти.*

Немає чітких даних щодо безпеки застосування препарату дітям до 2 років. Схеми дозування для дітей аналогічні схемам лікування дорослих. Повідомляли про виникнення відстроченого прогресуючого висхідного паралічу, що призводив до летальних наслідків, у дітей із гострим мієлоцитарним лейкозом після інтратекального та внутрішньовенного введення цитарабіну у стандартних дозах у комбінації з іншими препаратами.

### ***Передозування.***

Не існує антидоту, який можна застосовувати при передозуванні цитарабіну. Неприйнятне прискорення необоротної нейротоксичної дії та летальний випадок були зафіксовані після здійснення 12 інфузій тривалістю по 1 годині кожні 12 годин у разовій дозі 4,5 г/м<sup>2</sup> поверхні тіла. У випадку передозування слід припинити лікування препаратом Цитозар® та призначити лікування, спрямоване на пригнічення діяльності кісткового мозку (повне переливання крові та тромбоцитів, антибіотики).

### ***Побічні реакції.***

#### *Порушення з боку кровоносної та лімфатичної системи*

Оскільки цитарабін є мієлосупресивною речовиною, при застосуванні препарату можливий розвиток анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії, мегалобластозу, а також зменшення кількості ретикулоцитів. Тяжкість реакцій залежить від дози та способу введення. Існує можливість появи змін в клітинах кісткового мозку і периферичної крові.

Після 5-денних безперервних інфузій або окремих ін'єкцій в дозах 50–600 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла зниження кількості лейкоцитів має двофазний характер. Незалежно від початкового рівня лейкоцитів, дози або схеми терапії початкове зниження відмічається у перші 24 години, а найнижчі показники досягаються на 7–9-й день. Потім спостерігається короточасний підйом з максимумом на 12-й день. При другому і більш глибокому зниженні найнижчий рівень відмічається на 15–24-й день. У наступні 10 днів кількість лейкоцитів швидко зростає вище початкового рівня. Тромбоцитопенія відмічається з 5-го дня і досягає найбільшої вираженості на 12–15-й день, після чого протягом наступних 10 днів відбувається швидке зростання кількості тромбоцитів вище початкового рівня.

### *Інфекції та інвазії*

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

### *З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин*

#### *Синдром цитарабіну*

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®.

Нижче за класами систем органів MedDRA та частотою наведено побічні реакції, про які повідомлялося під час терапії. Частота побічних реакцій відображена як: дуже часто (>1/10); часто (від >1/100 до ≤1/10); нечасто (від >1/1000 до ≤1/100); рідко (від >1/10 000 до ≤1/1000); дуже рідко (≤1/10 000); частота невідома (не може бути встановлена за наявними даними).

*Інфекції та інвазії:* дуже часто: пневмонія, сепсис, інфекція<sup>a</sup>; частота невідома: запалення підшкірної клітковини у місці ін'єкції.

*З боку кровоносної та лімфатичної системи:* дуже часто: лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, мегалобластоз, ретикулоцитопенія, гіпоплазія кісткового мозку.

*З боку імунної системи:* частота невідома: анафілактична реакція, алергічний набряк.

*З боку обміну речовин та харчування:* частота невідома: зменшення апетиту.

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

*З боку органів зору:* частота невідома: кон'юнктивіт<sup>b</sup>.

*З боку серця:* частота невідома: перикардит, синусова брадикардія.

*З боку судин:* частота невідома: тромбофлебіт.

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

*З боку шлунково-кишкового тракту:* дуже часто: стоматит, утворення виразок у ротовій порожнині, утворення виразок анального каналу, запалення анального каналу, діарея, блювання, нудота, біль у животі; частота невідома: панкреатит, утворення виразок у стравоході, езофагіт.

*З боку гепатобіліарної системи:* дуже часто: печінкова дисфункція; частота невідома: жовтяниця.

*Захворювання шкіри та підшкірної тканини:* дуже часто: алопеція, висипання; часто: покриття шкіри виразками; частота невідома: долонно-підшовний синдром, кропив'янка, свербіж, поява ластовиння.

*З боку скелетно-м'язової, сполучної та кісткової тканин:* дуже часто: синдром цитарабіну.

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

*Загальні розлади та реакції у місці введення препарату:* дуже часто: гарячка; частота невідома: біль у грудях, реакції у місці ін'єкції<sup>c</sup>.

*Лабораторні та інструментальні дані:* дуже часто: патологічні результати біопсії кісткового мозку, патологічні результати аналізу крові.

<sup>a</sup> Зазвичай має легку форму, але може мати тяжку форму й іноді призвести до летального наслідку.

<sup>b</sup> Може супроводжуватися висипанням та може бути геморагічним при застосуванні високих доз препарату.

<sup>c</sup> Біль та запалення у місці підшкірної ін'єкції.

Побічні реакції, що спостерігалися під час лікування високими дозами (див. розділ «Особливості застосування»):

*Інфекції та інвазії:* частота невідома: абсцес печінки.

*Психічні порушення:* частота невідома: зміна особистості<sup>a</sup>.

*З боку нервової системи:* дуже часто: порушення функції головного мозку та мозочка, сонливість; частота невідома: кома, судоми, периферичні моторна та сенсорна нейропатія.

*З боку органів зору:* дуже часто: пошкодження рогівки.

*З боку серця:* частота невідома: кардіоміопатія<sup>b</sup>, синусова брадикардія.

*З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:* дуже часто: гострий

респіраторний дистрес-синдром, набряк легень.

*Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:* часто: некротичний коліт; частота невідома: некроз шлунково-кишкового тракту, утворення виразок у шлунково-кишковому тракті, пневматоз кишечника, перитоніт.

*З боку гепатобіліарної системи:* частота невідома: ураження печінки, гіпербілірубінемія.

*Захворювання шкіри та підшкірної тканини:* часто: відлущування шкіри.

<sup>a</sup> Зміна особистості була пов'язана з порушенням функції головного мозку та мозочка.

<sup>b</sup> З подальшим летальним наслідком.

### *Інші побічні реакції*

У пацієнтів, які отримували експериментальну програму терапії, що включає проміжні дози цитарабіну (1 г/м<sup>2</sup> поверхні тіла) незалежно від застосування інших хіміотерапевтичних засобів (мета-AMSA, даунорубіцин, VP-16), розвинувся дифузний інтерстиціальний пульмоніт, причина якого залишилася нез'ясованою, що міг бути пов'язаний із терапією цитарабіном.

Після експериментальної терапії високими дозами цитарабіну рецидивів лейкозу спостерігався розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому, який швидко прогресував до набряку легень та кардіомегалії, яка визначалася рентгенологічним методом; повідомлялося про летальний випадок.

### Інtrateкальне введення

До побічних реакцій, що найчастіше виникають при інtrateкальному введенні, належать нудота, блювання та гарячка. Ці реакції виражені слабо та зникають самі по собі. Повідомляли про розвиток параплегії. Повідомлялося про розвиток некротичної лейкоенцефалопатії з судомами або без них; крім того, у деяких випадках пацієнтам вводили інtrateкально метотрексат та/або гідрокортизон, а також застосовували опромінення центральної нервової системи. Повідомляли про ізольовану нейротоксичну дію. Двоє пацієнтів у стані ремісії, яких лікували за допомогою комбінованої системної хіміотерапії, профілактичного опромінення центральної нервової системи та інtrateкального введення цитарабіну, втратили зір.

-

### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.**

5 років.

**Умови зберігання.**

Не потребує спеціальних умов зберігання.

**Несумісність.**

Через фізико-хімічну несумісність Цитозар<sup>®</sup> не слід застосовувати разом із гепарином, інсуліном, 5-фтороурацилом, нафциліном, оксациліном, пеніциліном-G та метилпреднізолону натрію сукцинатом.

Препарат Цитозар<sup>®</sup> не можна змішувати з іншими ліками, окрім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

**Упаковка.**

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

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.**

Латіна Фарма С.п.А. / Latina Pharma S.p.A.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Via Мурільо, 7, 04013 Сермонета (ЛТ), Італія/ Via Murillo, 7, 04013 Sermoneta (LT), Italy.