

**І Н С Т Р У К Ц І Я**  
**для медичного застосування препарату**  
**ЦИТОЗАР®**  
**(CYTOSAR)®**

**Склад.**

*Діюча речовина:* цитарабін; 1 флакон містить цитарабіну 100 мг або 1 г.

*допоміжні речовини:* кислота хлористоводнева (соляна кислота), натрію гідроксид;  
1 ампула з розчинником (5 мл) містить спирт бензиловий 45 мг; вода для ін'єкцій;

**Лікарська форма.** Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину.  
Код АТС L01B C01.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

Як монотерапія або в комбінації з іншими антибластомними засобами для досягнення та підтримання ремісії при гострому нелімфоцитарному лейкозі у дорослих та дітей; інших видах лейкозів, таких як гострий лімфоцитарний лейкоз та хронічна мієлоцитарна лейкемія (фаза бластного кризу); як монотерапія або у комбінації з іншими антинеопластичними агентами; кращі результати зазвичай досягаються при комбінованому лікуванні. Ремісія індукована цитарабіном без подальшої підтримуючої терапії є короткотривалою.

Цитозар® експериментально застосовувався для лікування різних видів новоутворень. Загалом у невеликої кількості пацієнтів з солідними пухлинами була позитивна відповідь; Цитозар® у складі комбінованої терапії (LSA2L2) для лікування неходжкінської лімфоми у дітей.

Терапія високими дозами в комбінації з додатковими протираковими препаратами для хіміотерапії або без них є ефективним для лікування лейкемії, асоційованої з особливим ризиком вторинного лейкозу внаслідок проведеної хіміотерапії та/або радіотерапії, рефрактерного лейкозу та рецидиву гострого лейкозу.

Цитарабін як монотерапію або в комбінації з іншими препаратами (метотрексатом, гідрокортизона натрія сукцинатом) застосовують інтратекально в цілях профілактики або лікування менінгеальної лейкемії.

**Противпоказання.**

Цитозар® протипоказаний хворим зі встановленою гіперчутливістю до препарату.

**Спосіб застосування та дози.**

При внутрішньому застосуванні цитарабін неактивний. Схема та метод введення змінюються залежно від програми терапії, яку застосовують. Цитарабін можна вводити за допомогою внутрішньовенної інфузії або ін'єкції, підшкірно (п/ш) або інтратекально.

*Стандартна доза:* при гострому нелімфоцитарному лейкозі для індукції ремісії звичайними дозами цитарабіну в комбінації з іншими протипухлинними засобами препарат застосовують по 100 мг/м<sup>2</sup>/добу у вигляді безперервної в/в інфузії протягом 7 днів або 100 мг/м<sup>2</sup>/добу внутрішньовенно кожні 12 год 7 днів підряд.

*Високі дози:* 2-3 г/м<sup>2</sup> як в/в інфузії протягом 1-3 годин кожні 12 годин протягом 2-6 днів разом з додатковими засобами для хіміотерапії або без них.

*Підшкірні дози:* частіше за все препарат призначають в дозі 20-100 мг/м<sup>2</sup> залежно від показання та схеми лікування.

**Інтратекальне застосування при менінгеальній лейкемії.**

Цитарабін застосовується при гострому лейкозі інтратекально в дозі від 5 до 75 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла. Періодичність застосування варіювала від 1 разу на добу протягом 4 днів до 1 разу в чотири дні.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

Найчастіше застосовується така схема: 30 мг/м<sup>2</sup> кожні 4 дні до нормалізації складу спинномозкової рідини, а потім ще одне додаткове введення. Схема дозування звичайно залежить від типу та тяжкості неврологічної симптоматики та ефективності попередньої терапії.

У дітей з вперше діагностованою гострою лімфоцитарною лейкемією цитарабін застосовується інтратекально з гідрокортизоном натрію сукцинатом та метотрексатом для профілактики, а також для лікування менінгеальної лейкемії. Повідомлялося, що профілактичне застосування трьох препаратів запобігало пізнім неврологічним рецидивам та дозволяло досягнути такої ж частоти одужань і виживаності, як у хворих, яким для первинної профілактики нейролейкемії проводили опромінення ЦНС та інтратекальне введення метотрексату. Доза цитарабіну становила 30 мг/м<sup>2</sup>, гідрокортизону натрію сукцинату - 15 мг/м<sup>2</sup> та метотрексату - 15 мг/м<sup>2</sup>. Перед проведенням такої терапії лікарю слід ознайомитися з цим повідомленням.

Може виявитися ефективним і профілактичне застосування цих трьох препаратів після успішного лікування епізоду гострої менінгеальної лейкемії.

При інтратекальному введенні цитарабін може викликати системні токсичні явища, тому потрібен уважний контроль за гемопоезом. Може знадобитися модифікація протилейкозної терапії. Різко виражена токсичність виникає рідко. Коли цитарабін вводять і інтратекально, і внутрішньовенно протягом кількох днів, існує підвищений ризик токсичності для хребта, проте, при захворюванні, що загрожує життю, питання про одночасне застосування внутрішньовенного та інтратекального введення цитарабіну визначається лікарем індивідуально.

Осередкові ураження ЦНС можуть не відповідати на інтратекальну терапію цитарабіном, очевидно, в таких випадках краще проводити променеви терапію.

### ***Побічні реакції.***

#### **Очікувані реакції.**

##### *Розлади з боку крові та лімфатичної системи.*

Оскільки цитарабін пригнічує функцію кісткового мозку, при його застосуванні можливий розвиток анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії, мегалобластозу, а також зниження кількості ретикулоцитів. Ступінь тяжкості цих реакцій залежить від доз і програми терапії. Можуть також виникати клітинні зміни в морфології кісткового мозку і мазках периферичної крові. Після 5-денної безперервної інфузії або окремих ін'єкцій в дозах 50-600 мг/м<sup>2</sup>, зниження кількості лейкоцитів носить двофазний характер. Незалежно від початкового рівня лейкоцитів, дози або схеми терапії початкове зниження відзначається протягом перших 24 год, а найнижчі показники досягаються на 7-9-й день. Потім спостерігається короткочасний підйом з максимумом приблизно 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. Потім у наступні 10 днів відбувається швидка нормалізація кількості тромбоцитів.

##### *Інфекції та інвазії.*

Інфекції вірусні, бактерійні, грибові, паразитарні або сапрофітні будь-якої локалізації можуть бути пов'язані із застосуванням цитарабіну у вигляді монотерапії або в комбінації з іншими імуносупресорами в дозах, які пригнічують клітинний і гуморальний імунітет. Ці інфекції частіше слабо виражені, але можуть бути тяжкими і, навіть, фатальними.

##### **Синдром цитарабіну.**

Описаний синдром цитарабіну. Він характеризується гарячкою, міалгією, болем у кістках, іноді - болем у грудній клітці, макулопапульозним висипом, кон'юнктивітом і нездужанням. Звичайно він виникає через 6-12 год після застосування препарату. Показано, що в плані профілактики і лікування цього синдрому ефективні кортикостероїди. Якщо, на думку лікаря, ця симптоматика підлягає терапії, слід призначити кортикостероїди і не припиняти застосування цитарабіну.

##### **Інші побічні реакції включають:**

*Інфекційні захворювання та інвазії:* пневмонія, сепсис, флегмона в місці введення ін'єкції.

*Розлади з боку імунної системи:* анафілактичний шок, алергічний набряк.

*Розлади обміну речовин та живлення:* анорексія.

*Розлади нервової системи:* нейротоксичність, неврит, запаморочення, головний біль.

*Розлади зору:* кон'юнктивіт (може поєднуватися з висипом).

*Розлади серцевої діяльності:* перикардит.

*Розлади з боку судин:* тромбофлебіт.

*Розлади органів дихання, грудної клітки та середостіння:* відчуття нестачі повітря, біль в горлі.

*Розлади травного тракту:* панкреатит, утворення виразок стравоходу, біль в животі, діарея, езофагіт, нудота/блювання, запалення або покриття виразками слизової оболонки порожнини рота або анальної ділянки.

*Гепатобіліарні розлади:* порушення функції печінки, жовтяниця.

*Захворювання шкіри та підшкірної клітковини:* покриття шкіри виразками, алопеція, поява ластовиння, висип, свербіж, кропив'янка.

*Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів:* порушення функції нирок, затримка сечі.

*Загальні розлади та стан місця введення препарату:* біль в грудях, гарячка, реакція в місці введення ін'єкції (біль та запалення в місці підшкірної ін'єкції).

#### Терапія високими дозами.

*Інфекційні захворювання та інвазії:* сепсис, абсцес печінки.

*Розлади нервової системи:* кома, дисфункція головного мозку і мозочка, у тому числі зміна особистості, сонливість, судоми, периферичні моторні та сенсорні нейропатії.

*Розлади зору:* токсична дія на рогівку, геморагічний кон'юнктивіт.

*Розлади серцевої діяльності:* кардіоміопатія зі смертельними наслідками.

*Розлади органів дихання, грудної клітки та середостіння:* респіраторний дистрес-синдром дорослих, набряк легенів.

*Розлади ШКТ:* некроз тонкої кишки, некротичний коліт, утворення виразок в ШКТ (включаючи кістозний пневматоз кишечника, що призводить до перитоніту).

*Гепатобіліарні розлади:* пошкодження печінки з гіпербілірубінемією.

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

У хворих, у яких застосовували експериментальну програму терапії, що включає проміжні дози цитарабіну (1 г/м<sup>2</sup>) з іншими хіміотерапевтичними агентами (мета-АМСА, даунорубіцин, VP-16) або без них, розвинувся дифузний інтерстиціальний пульмоніт, причина якого залишилася нез'ясованою, однак він міг бути пов'язаний з терапією цитарабіном.

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. Повідомляли про летальний наслідок.

#### Інtrateкальне введення.

До побічних реакцій, що описуються найчастіше при інtrateкальному введенні, належать нудота, блювання та лихоманка. Ці реакції виражені помірно і зникають самі по собі. Описаний розвиток параплегії.

Повідомляли про розвиток некротичної лейкоенцефалопатії з судомами або без них. В деяких випадках хворим вводили інtrateкально метотрексат та/або гідрокортизон, а також проводили опромінення ЦНС. Описана ізольована нейротоксична дія. Двоє хворих у стані ремісії, яких лікували за допомогою комбінованої системної хіміотерапії, профілактичного опромінення ЦНС та інtrateкального введення цитарабіну, втратили зір.

#### **Передозування.**

Не існує антидоту, який би застосовувався при передозуванні цитарабіну. Неприйнятне прискорення необоротної нейротоксичної дії і настання смерті мали місце після здійснення 12 інфузій тривалістю по 1 годині кожні 12 годин у разовій дозі 4,5 г/м<sup>2</sup>.

#### **Особливості застосування.**

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

*Загальні.*

Цитарабін повинні призначати тільки лікарі, які мають досвід протипухлинної терапії.

В період індукції ремісії хворі повинні знаходитися в умовах спеціалізованого стаціонару з відповідним лабораторним і реанімаційним устаткуванням, достатнім для контролю переносимості препарату, захисту та підтримки стану пацієнта при токсичній дії препарату.

Основна токсична дія цитарабіну – пригнічення діяльності кісткового мозку та розвиток лейкопенії, тромбоцитопенії та анемії. Менш серйозні прояви токсичності включають нудоту, блювання, діарею, біль в животі, утворення виразок в ротовій порожнині та порушення функції печінки.

Перед призначенням цитарабіну необхідно порівняти потенційну користь для хворого і ризик розвитку токсичних явищ. Перед таким порівнянням або перед початком терапії лікар повинен ознайомитися з наведеними нижче рекомендаціями.

У деяких пацієнтів в місці введення ін'єкції або інфузії виникав тромбофлебіт, а при підшкірному введенні пацієнти рідко відмічали біль та запалення в місці введення препарату. Проте, в більшості випадків пацієнти добре переносили препарат.

Сумарна переносима доза може бути вищою, якщо пацієнти отримують препарат швидкими внутрішньовенними ін'єкціями, а не повільними інфузіями. Цей феномен пов'язаний зі швидкою інактивацією препарату і короткочасністю впливу розчинів високих концентрацій на чутливі нормальні і пухлинні клітини після швидкого введення. Нормальні та пухлинні клітини відповідають на різні способи введення препарату практично однаково і чітких клінічних переваг будь-якого з цих способів введення не встановлено.

*Гематологічні ефекти.*

Цитарабін має потужну пригнічувальну дію на кістковий мозок. Ступінь тяжкості залежить від дози та схеми введення. Терапію у пацієнтів з існуючим раніше пригніченням кісткового мозку, спричиненим лікарськими засобами, слід починати обережно. Пацієнти, які одержують препарат, повинні перебувати під ретельним медичним спостереженням, а в період здійснення індукції ремісії необхідно щодня визначати кількість лейкоцитів і тромбоцитів в крові. Після зникнення бластних кліток з периферичної крові проводять регулярні дослідження кісткового мозку. Якщо пригнічення препаратом кісткового мозку призвело до зниження кількості тромбоцитів до 50000 і нижче, або зниження кількості поліморфноядерних гранулоцитів до 1000/мм<sup>3</sup> і нижче, слід розглянути питання про припинення або зміну терапії. Кількість формених елементів в периферичній крові може продовжувати знижуватися і після відміни препарату, досягаючи мінімуму через 12–24 дні після припинення терапії.

За наявності показань після появи певних ознак відновлення кісткового мозку можна знов починати терапію. Повинне бути наявним устаткування для лікування потенційно смертельних ускладнень пригнічення кісткового мозку (інфекцій внаслідок гранулоцитопенії і порушення інших механізмів захисту, а також кровоточивості внаслідок тромбоцитопенії).

При лікуванні цитарабіном мали місце випадки анафілактичної реакції. Повідомляли про анафілаксію, яка призводила до гострого кардіопульмонального шоку та вимагала реанімаційних заходів. Це мало місце відразу ж після внутрішньовенного введення цитарабіну.

*Схеми із застосуванням високих доз.*

При застосуванні високодозових схем (2–3 г/м<sup>2</sup>) терапії цитарабіном описані тяжкі, інколи смертельні токсичні реакції з боку ЦНС, ШКТ та легенів (які відрізняються від тих, що спостерігають при стандартних режимах терапії цитарабіном). Ці явища включають: оборотне пошкодження рогівки та геморагічний кон'юнктивіт, якого можна уникнути або зменшити шляхом профілактичного застосування очних крапель з кортикостероїдами; дисфункцію головного мозку і мозочка, у тому числі зміну особистості, сонливість, судоми та кому, звичайно оборотні; тяжкі виразки слизових оболонок ШКТ, включаючи кістозний пневматоз кишечника, що призводить до перитоніту, сепсис і абсцес печінки, набряк легенів; пошкодження печінки з гіпербілірубінемією, некрози тонкої кишечника, некротизуючий коліт.

Після застосування високих доз цитарабіну мала місце тяжка, а іноді летальна легенева токсичність, респіраторний дистрес-синдром дорослих та набряк легенів. Повідомлялося, що після

експериментальної терапії високими дозами цитарабіну з приводу рецидивів лейкозу спостерігався раптовий респіраторний дистрес-синдром, що швидко прогресував до набряку легенів і кардіомегалії (яка визначалася рентгенологічним методом).

Повідомлялося про випадки кардіоміопатії зі смертельними наслідками після проведення експериментальної терапії високими дозами цитарабіну та циклофосфаміду при підготовці до трансплантації кісткового мозку. Це може залежати від схеми лікування.

У дорослих хворих з гострим нелімфоцитарним лейкозом при поєднаному застосуванні високих доз цитарабіну, даунорубіцину і аспарагінази спостерігалася периферична моторна і сенсорна нейропатія. Хворі, які одержують високі дози цитарабіну, вимагають ретельного спостереження, оскільки для запобігання необоротним неврологічним порушенням може знадобитися зміна доз або режиму застосування препарату.

Зрідка описувалася поява вираженого шкірного висипу з подальшою десквамацією. Повна алопеція частіше спостерігається при застосуванні високодозових, а не стандартних схем терапії цитарабіном. При проведенні високодозової терапії не слід використовувати розчинник, що містить бензиловий спирт. Бензиловий спирт міститься в розчиннику для цього препарату. Повідомлялося, що бензиловий спирт пов'язаний з розвитком смертельного «Гаспінг-синдрому» у недоношених дітей.

При інтратекальному введенні препарату не слід використовувати розчинники, що містять бензиловий спирт. Багато лікарів розводять препарат 0,9 % розчином натрію хлориду без консервантів та використовують його негайно.

При швидкому внутрішньовенному введенні високих доз у пацієнтів часто спостерігалася блювання, яке могло тривати протягом декількох годин після ін'єкції. Ця дія препарату може бути менш вираженою при проведенні інфузій.

#### *Стандартні схеми дозування.*

При лікуванні за допомогою стандартних схем дозування цитарабіну в комбінації з іншими препаратами повідомляли про біль в животі (перитоніт) та коліт з позитивною реакцією на приховану кров, із супутніми нейтропенією та тромбоцитопенією. Пацієнти реагували на консервативне медикаментозне лікування. У дітей з гострим мієлобластним лейкозом повідомляли про відстрочений прогресуючий висхідний параліч, що призводив до смертельних випадків після інтратекального та внутрішньовенного введення цитарабіну в стандартних дозах в комбінації з іншими лікарськими засобами.

#### *Функція печінки та/або нирок.*

Очевидно, печінка нейтралізує значну частину застосованої дози цитарабіну. Зокрема, у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки можуть з більшою вірогідністю розвиватися токсичні ефекти на ЦНС після терапії високими дозами цитарабіну. Слід з обережністю застосовувати препарат і знижувати його дозу хворим з порушеною функцією печінки або нирок.

Необхідно періодично контролювати стан кісткового мозку, функцію печінки і нирок у пацієнтів, які одержують цитарабін.

#### *Синдром лізису пухлини.*

Як і інші цитотоксичні препарати, цитарабін може спричинювати гіперуремію внаслідок швидкого лізису неопластичних клітин. Лікаря слід контролювати рівень сечової кислоти в крові і бути готовим до усунення гіперуремії медикаментозними або іншими методами. У пацієнтів, які отримують цитарабін в комбінації з іншими препаратами, відмічали випадки гострого панкреатиту.

#### *Пригнічення імунітету/підвищена чутливість до інфекцій.*

Введення живих або живих атенуєваних вакцин пацієнтам з імунodefіцитом внаслідок застосування хіміотерапії, включаючи цитарабін, може призвести до розвитку серйозних або смертельних інфекцій. Слід уникати вакцинації живими вакцинами пацієнтів, у яких застосовують цитарабін. Можна вводити вбиті або інактивовані вакцини, проте, реакція на такі вакцини може виявитися послабленою.

#### *Доклінічні дані з безпеки.*

Цитарабін спричинює виражене ушкодження хромосом, у т. ч. розриви хроматид; є повідомлення про

пухлинну трансформацію клітин гризунів у культурі.

*Стабільність і сумісність після введення.*

Дослідження хімічної і фізичної стабільності показали: якщо препарат розведений водою для ін'єкцій, 5 % розчином глюкози або 0,9 % розчином натрію хлориду до концентрації 0,5 мг/мл і зберігається у скляних бутлях або пластикових мішках при кімнатній температурі, то Цитозар® залишається стабільним протягом 7 діб. При аналогічному розведенні до концентрації 8-32 мг/мл у 5 % розчині декстрози на воді, 5 % розчині глюкози на 0,2 % розчині хлориду натрію і в 0,9 % розчині хлориду натрію і при зберіганні у скляних пляшках або пластикових мішках цитарабін стабільний при кімнатній температурі, при -20 °С і +4 °С. Цитарабін стабільний протягом 8 діб при кімнатній температурі у концентрації 2 мг/мл в присутності калію хлориду у кількості, еквівалентній 50 мекв/500 мл у 5 % розчині глюкози і 0,9 % розчині натрію хлориду. Цитарабін також стабільний протягом 7 днів при кімнатній температурі і при +8 °С, розведений до концентрації 0,2 - 1 мг/мл у присутності бікарбонату натрію у кількості, еквівалентній 50 мекв/л у 5 % розчині глюкози на воді або 5 % розчині глюкози на 0,2% розчині натрію хлориду при зберіганні у скляних бутлях "Травенол" або пластикових мішках "Віафлекс".

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

Не було проведено досліджень по застосуванню препарату у вагітних жінок. Було показано, що для деяких видів тварин цитарабін є тератогенною речовиною, тому його застосування при вагітності не рекомендується. Цитозар® слід призначати жінкам дітородного віку лише у тих випадках, коли очікуваний корисний ефект переважає над ризиком такої терапії для матері та дитини. Жінкам дітородного віку рекомендовано запобігати виникненню вагітності, застосовувати адекватну контрацепцію. Якщо пацієнтка завагітніла під час застосування препарату, її слід поінформувати про можливий шкідливий вплив на плід.

У матерів, які під час вагітності приймали цитарабін (як монотерапію або в комбінації з іншими препаратами), народжувалися здорові діти. Деякі з цих дітей були недоношеними або народилися з низькою масою тіла. За деякими з нормальних дітей спостерігали протягом періодів від 6 тижнів до семи років після впливу препарату та патологій не виявили. Одна здорова дитина померла через 80 днів від гастроентериту.

Повідомляли про вроджені патології, зокрема, коли плід зазнав системної терапії цитарабіном протягом першого триместру. Такі патології включають дефекти дистальних відділів верхніх та нижніх кінцівок та деформацію вух.

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

Деяким вагітним жінкам, які приймали цитарабін, переривали вагітність за медичними показаннями. Були одержані повідомлення про нормальні плоди та про плоди з вадами, які включали спленомегалію та трисомію С-хромосоми в хоріонічній тканині.

Є певний, але значно менший ризик, якщо терапію розпочинають протягом другого або третього триместрів. Хоча пацієнтки, яких лікували протягом всіх трьох триместрів, народжували здорових дітей, необхідно спостерігати за такими дітьми.

Невідомо, чи екскретується цитарабін в грудне молоко, у зв'язку з цим рекомендується припинити годування груддю під час проведення терапії Цитозаром® у матерів-годувальниць.

### ***Діти.***

Застосування Цитозару® у дітей детально описано в розділі ***Спосіб застосування та дози.***

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

Вплив Цитозару® на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами

систематично не оцінювався.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.**

**Дигоксин.** Оборотно зниження рівноважної плазмової концентрації дигоксину та ниркової екскреції глікозиду спостерігалось у пацієнтів, які одержують бета-ацетилдигоксин та схеми хіміотерапії, які включають циклофосфамід, вінкристин та преднізон у поєднанні або без цитарабіну, або прокарбазину. Рівноважні плазмові концентрації дигітоксину не змінювалися. Отже, слід контролювати плазмові рівні дигоксину у пацієнтів, які одержують однакові режими комбінованої хіміотерапії. В якості альтернативи, таким пацієнтам можна призначати дигітоксин.

**Гентаміцин.** Проведені *in vitro* дослідження взаємодії між гентаміцином та цитарабіном виявили існування зв'язаного з цитарабіном антагонізму відносно чутливих штамів *K. pneumoniae*. Це дослідження дає можливість передбачити, що у хворих, які отримують супутнє лікування гентаміцином з приводу інфекцій, викликаних *K. pneumoniae*, відсутність швидкого терапевтичного ефекту може свідчити про необхідність повторної оцінки антибактеріальної терапії.

**Фторцитозин.** Клінічні дані свідчать про можливість зниження ефективності фторцитозину в період терапії цитарабіном. Це може бути пов'язано з потенційно конкурентним інгібуванням його включення.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Цитарабін, аналог піримідинового нуклеозиду, є антинеопластичним агентом, що пригнічує синтез дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Він також має противірусні та імуносупресорні властивості. Глибоке вивчення механізму цитотоксичності *in vitro* вказує, що основна дія цитарабіну – це пригнічення синтезу дезоксцитидину, хоча пригнічення цитидилових кіназ та включення сполуки до нуклеїнових кислот також може відігравати роль в цитостатичній та цитотоксичній дії препарату на клітини.

#### *Фармакокінетика.*

Цитарабін дезамінується до арабінофуранозилурацилу в печінці та нирках. Після внутрішньовенного введення людині тільки 5,8 % застосованої дози виводиться у незміненому вигляді з сечею протягом 12-24 годин. 90 % дози виводиться у вигляді дезамінованого препарату.

Цитарабін швидко метаболізується, головним чином, печінкою та, можливо, нирками. Після одноразових високих внутрішньовенних доз у більшості пацієнтів протягом 15 хвилин рівні препарату в крові знижуються до рівнів, які не піддаються вимірюванню. У деяких пацієнтів через 5 хвилин після ін'єкції рівень циркулюючого препарату був таким, який неможливо виявити.

### **Фармацевтичні характеристики:**

**основні фізико-хімічні властивості:** білий або майже білий ліофілізований порошок у вигляді шматочків.

**Несумісність.** Відомо, що цитарабін фізично несумісний з гепарином, інсуліном, 5-фторурацилом, пеніцилінами, такими як оксацилін та пеніцилін-G, та метилпреднізолону натрію сукцинатом.

Цитарабін за умови дотримання зазначених концентрацій і розведенні в 5 % розчині глюкози протягом 8 годин сумісний із такими лікарськими препаратами: цитарабін

0,8 мг/мл і цефалотин натрію 1 мг/мл; цитарабін 0,4 мг/мл і преднізолону натрію фосфат

0,2 мг/мл; цитарабін 16 мкг/мл і вінкристину сульфат 4 мкг/мл.

Цитарабін також є фізично сумісним з метотрексатом.

**Умови та термін зберігання.** Зберігати у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Термін придатності - 5 років.

Відновлений розчин, готовий до використання, слід зберігати при кімнатній температурі в захищеному від світла місці протягом 48 годин.

**Упаковка.** Флакон, що містить 100 мг препарату, 1 ампула, яка містить 5 мл стерильного розчину, в картонній коробці.

Флакон, що містить 1 г препарату, в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Фармація Н.В./С.А., Бельгія..

Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія Н.В., Бельгія.

Фармація Італія С.п.А. Італія.

Актавіс Італія С.п.А., Італія.

**Місцезнаходження.**

Rijksweg, 12, B-2870 Puurs, Belgium. Viale Pasteur 10. 20014 Neviano (Milano), Italy.