МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № П N016043/01
Дата регистрации «07» августа 2007 г.
ООО «НоваМедика»
РФ, 125047, г. Москва, 1-я Брестская ул., д. 29
(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес)

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Цитозар® НоваМедика
наименование лекарственного препарата

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 100 мг, 500 мг, 1000 мг
лекарственная форма, дозировка

Актавис Италия С.п.А., Италия
наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 290318 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Торговое название препарата: ЦИТОЗАР®	**Торговое название препарата:** ЦИТОЗАР® НоваМедика
Применение при беременности и в период грудного вскармливания Исследования применения цитарабина у женщин в период беременности не проводились, поэтому применение препарата в период беременности противопоказано. Женщины детородного возраста и их партнеры должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Цитозар® и в течение 6 месяцев после окончания лечения. Сообщалось о случаях развития	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Исследования применения цитарабина у женщин в период беременности не проводились, поэтому применение препарата в период беременности противопоказано. Женщины детородного возраста и их партнеры должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Цитозар® НоваМедика и в течение 6 месяцев после окончания лечения. Сообщалось о случаях развития врожденных аномалий развития (таких как, нарушения

врожденных аномалий развития (таких как, нарушения развития верхних и нижних конечностей и деформации ушных раковин) у детей, чьи матери получали терапию цитарабином во время беременности, особенно в первом триместре. Также сообщалось о случаях развития панцитопении, лейкопении, анемии, тромбоцитопении, водно-электролитных нарушений, транзиторной эозинофилии, повышения концентрации IgM и гиперпирексии, сепсиса и летального исхода у новорожденных, которые были подвержены воздействию цитарабина в период до рождения. Некоторые из этих детей были недоношенными. Учитывая возможность развития различных нарушений на фоне проведения цитотоксической терапии, особенно в первом триместре, следует проинформировать пациентку, которая беременна или может забеременеть на фоне терапии цитарабином, о возможных рисках для плода, а также обсудить с ней варианты по сохранению или прерыванию беременности. Следует учитывать, что риск патологии плода остается несомненным, но его вероятность снижается в случае, если терапия цитарабином была инициирована во время второго или третьего триместра. Несмотря на то, что у некоторых матерей, которые получали цитарабин в период всей	развития верхних и нижних конечностей и деформации ушных раковин) у детей, чьи матери получали терапию цитарабином во время беременности, особенно в первом триместре. Также сообщалось о случаях развития панцитопении, лейкопении, анемии, тромбоцитопении, водно-электролитных нарушений, транзиторной эозинофилии, повышения концентрации IgM и гиперпирексии, сепсиса и летального исхода у новорожденных, которые были подвержены воздействию цитарабина в период до рождения. Некоторые из этих детей были недоношенными. Учитывая возможность развития различных нарушений на фоне проведения цитотоксической терапии, особенно в первом триместре, следует проинформировать пациентку, которая беременна или может забеременеть на фоне терапии цитарабином, о возможных рисках для плода, а также обсудить с ней варианты по сохранению или прерыванию беременности. Следует учитывать, что риск патологии плода остается несомненным, но его вероятность снижается в случае, если терапия цитарабином была инициирована во время второго или третьего триместра. Несмотря на то, что у некоторых матерей, которые получали цитарабин в период всей беременности, рождались дети без отклонений в развитии, таких детей следует наблюдать и далее.

беременности, рождались дети без отклонений в развитии, таких детей следует наблюдать и далее. Неизвестно, выделяется ли цитарабин в грудное молоко. Следует учитывать, что многие лекарственные средства выделяются в грудное молоко, а также возможность серьезных побочных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании у матерей, получающих терапию препаратом Цитозар®. В связи с этим, на основании важности лекарственной терапии для матери, необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания во время терапии препаратом Цитозар®, либо об отмене лечения. Необходимо учитывать, что бензиловый спирт, применяемый в качестве растворителя, проникает через плаценту.	Неизвестно, выделяется ли цитарабин в грудное молоко. Следует учитывать, что многие лекарственные средства выделяются в грудное молоко, а также возможность серьезных побочных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании у матерей, получающих терапию препаратом Цитозар® НоваМедика. В связи с этим, на основании важности лекарственной терапии для матери, необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания во время терапии препаратом Цитозар® НоваМедика, либо об отмене лечения. Необходимо учитывать, что бензиловый спирт, применяемый в качестве растворителя, проникает через плаценту.
Способ применения и дозы Схема и метод применения варьируют при использовании разных режимов химиотерапии. В каждом индивидуальном случае следует обращаться к специальной литературе. Цитозар® можно вводить внутривенно струйно или капельно, подкожно (обычно применяется только при проведении терапии, направленной на поддержание ремиссии), а также интратекально. Средняя суточная доза - 100-200 мг/м^2. Больные пожилого возраста или с	**Способ применения и дозы** Схема и метод применения варьируют при использовании разных режимов химиотерапии. В каждом индивидуальном случае следует обращаться к специальной литературе. Цитозар® НоваМедика можно вводить внутривенно струйно или капельно, подкожно (обычно применяется только при проведении терапии, направленной на поддержание ремиссии), а также интратекально. Средняя суточная доза - 100-200 мг/м^2.

109342

пониженными резервами кроветворения - 50-70 мг/м^2.	Больные пожилого возраста или с пониженными резервами кроветворения - 50-70 мг/м^2.
Индукция ремиссии при острых лейкозах: в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами - по 100 мг/м^2/сутки в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 7 дней или 100 мг/м^2 внутривенно каждые 12 часов 7 дней подряд. Всего проводят 4-7 лечебных курсов.	Индукция ремиссии при острых лейкозах: в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами - по 100 мг/м^2/сутки в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 7 дней или 100 мг/м^2 внутривенно каждые 12 часов 7 дней подряд. Всего проводят 4-7 лечебных курсов.
Интервалы между курсами - не менее 14 дней.	Интервалы между курсами - не менее 14 дней.
Высокодозная терапия: терапия высокими дозами при лечении лейкозов с плохим прогнозом, а также рефрактерных лейкозов и рецидивов, проводится с применением препарата Цитозар® в дозе 2-3 г/м^2 поверхности тела в виде внутривенной инфузии продолжительностью 1-3 часа, с 12-часовым интервалом, в течение 2-6 дней в виде монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. При применении высоких доз препарата не следует использовать растворитель, содержащий бензиловый спирт (см. раздел «Особые указания»).	Высокодозная терапия: терапия высокими дозами при лечении лейкозов с плохим прогнозом, а также рефрактерных лейкозов и рецидивов, проводится с применением препарата Цитозар® НоваМедика в дозе 2-3 г/м^2 поверхности тела в виде внутривенной инфузии продолжительностью 1-3 часа, с 12-часовым интервалом, в течение 2-6 дней в виде монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. При применении высоких доз препарата не следует использовать растворитель, содержащий бензиловый спирт (см. раздел «Особые указания»).
Подкожное введение: обычно 20 – 100 мг/м^2 поверхности тела в зависимости от показания и схемы лечения.	Подкожное введение: обычно 20 – 100 мг/м^2 поверхности тела в зависимости от показания и схемы лечения.
Интратекальная терапия: при остром лейкозе доза препарата Цитозар® составляет 5-75 мг/м^2. Частота введения может колебаться от одного раза в день в	Интратекальная терапия: при остром лейкозе доза препарата Цитозар® НоваМедика составляет 5-75 мг/м^2. Частота введения может колебаться от одного раза в день в течение 4 дней до одного раза в 4 дня.

течение 4 дней до одного раза в 4 дня. Наиболее часто цитарабин применяют в дозе по 30 мг/м^2 поверхности тела каждые 4 дня до нормализации показателей цереброспинальной жидкости, за чем следует еще одно дополнительное введение. Однако, доза и интервалы между введениями доз зависят от клинической ситуации. Для интратекального введения не следует использовать прилагаемый растворитель, содержащий бензиловый спирт (см. раздел «Особые указания»). В этом случае обычно используют 0,9 % раствор натрия хлорида. *Применение при почечной или печеночной недостаточности* При почечной и печеночной недостаточности нет необходимости снижать дозу препарата, если применяются обычные дозы. Если же проводится терапия высокими дозами, то при выборе дозы следует принимать во внимание повышенный риск осложнений со стороны ЦНС (см. раздел «Особые указания»). ***Дети*** Дозирование осуществляется также как для взрослых. Приготовление раствора: лиофилизат разводится прилагаемым растворителем, водой для инъекций, 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы, как с консервантом, так и без	Наиболее часто цитарабин применяют в дозе по 30 мг/м^2 поверхности тела каждые 4 дня до нормализации показателей цереброспинальной жидкости, за чем следует еще одно дополнительное введение. Однако, доза и интервалы между введениями доз зависят от клинической ситуации. Для интратекального введения не следует использовать прилагаемый растворитель, содержащий бензиловый спирт (см. раздел «Особые указания»). В этом случае обычно используют 0,9 % раствор натрия хлорида. *Применение при почечной или печеночной недостаточности* При почечной и печеночной недостаточности нет необходимости снижать дозу препарата, если применяются обычные дозы. Если же проводится терапия высокими дозами, то при выборе дозы следует принимать во внимание повышенный риск осложнений со стороны ЦНС (см. раздел «Особые указания»). ***Дети*** Дозирование осуществляется также как для взрослых. Приготовление раствора: лиофилизат разводится прилагаемым растворителем, водой для инъекций, 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы, как с консервантом, так и без него. Концентрация цитарабина не должна превышать 100 мг/мл. Растворитель для интратекального применения и высокодозной терапии не должен содержать консервантов (бензилового спирта), в этом случае обычно

109342

него. Концентрация цитарабина не должна превышать 100 мг/мл. Растворитель для интратекального применения и высокодозной терапии не должен содержать консервантов (бензилового спирта), в этом случае обычно используют 0,9 % раствор натрия хлорида. ***Не использовать прилагаемый растворитель для интратекального введения и высокодозной терапии (содержит бензиловый спирт)!*** После растворения препарата в растворителе, содержащем консервант, хранить раствор при комнатной температуре в течение не более 48 часов. После растворения в растворителе, не содержащем консервант, использовать как можно скорее. ***Примечание:*** шейка ампулы с растворителем заранее надрезана в месте сужения. Правильно сориентировать ампулу помогает цветная точка на ее головке. Возьмите ампулу в руки и поверните ее точкой к себе. Если слегка нажать большим пальцем на эту точку, то ампула легко откроется.	используют 0,9 % раствор натрия хлорида. ***Не использовать прилагаемый растворитель для интратекального введения и высокодозной терапии (содержит бензиловый спирт)!*** После растворения препарата в растворителе, содержащем консервант, хранить раствор при комнатной температуре в течение не более 48 часов. После растворения в растворителе, не содержащем консервант, использовать как можно скорее. ***Примечание:*** шейка ампулы с растворителем заранее надрезана в месте сужения. Правильно сориентировать ампулу помогает цветная точка на ее головке. Возьмите ампулу в руки и поверните ее точкой к себе. Если слегка нажать большим пальцем на эту точку, то ампула легко откроется.
Побочное действие Побочные реакции, вызванные цитарабином, зависят от дозировки, способа введения и длительности терапии. ***Со стороны системы кроветворения:*** поскольку цитарабин является средством, угнетающим костный мозг, в качестве последствий его введения можно ожидать развитие анемии, лейкопении,	**Побочное действие** Побочные реакции, вызванные цитарабином, зависят от дозировки, способа введения и длительности терапии. ***Со стороны системы кроветворения:*** поскольку цитарабин является средством, угнетающим костный мозг, в качестве последствий его введения можно ожидать развитие анемии, лейкопении,

109342

тромбоцитопении и мегалобластоза, а также снижение количества ретикулоцитов. Снижение числа лейкоцитов носит двухфазный характер, при этом первое максимальное снижение достигается к 7-9 дню. Затем следует кратковременный подъем с максимумом на 12 день. При втором и более глубоком снижении минимальное количество лейкоцитов отмечается в 15-24 дни. В последующие 10 дней количество лейкоцитов быстро возрастает. Снижение количества тромбоцитов становится заметным к 5 дню, минимум наступает между 12-15 днями. В последующие 10 дней отмечается быстрое увеличение количества тромбоцитов до исходного уровня. Степень тяжести этих реакций зависит от дозы и схемы введения. ***Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ):*** тошнота и рвота наиболее часто возникают в течение нескольких часов вслед за быстрой внутривенной инъекцией. Эти реакции могут быть менее выражены, если препарат вводить в виде инфузии. При применении высоких доз (2-3 г/м2) изъязвления ЖКТ могут носить тяжелый характер, возможно развитие некротического колита, некрозов тонкой кишки, кистозного пневматоза кишечника, приводящего к перитониту. ***Со стороны печени и поджелудочной железы:*** при высокодозной терапии - нарушение функции печени с гипербилирубинемией, сепсис и абсцесс	тромбоцитопении и мегалобластоза, а также снижение количества ретикулоцитов. Снижение числа лейкоцитов носит двухфазный характер, при этом первое максимальное снижение достигается к 7-9 дню. Затем следует кратковременный подъем с максимумом на 12 день. При втором и более глубоком снижении минимальное количество лейкоцитов отмечается в 15-24 дни. В последующие 10 дней количество лейкоцитов быстро возрастает. Снижение количества тромбоцитов становится заметным к 5 дню, минимум наступает между 12-15 днями. В последующие 10 дней отмечается быстрое увеличение количества тромбоцитов до исходного уровня. Степень тяжести этих реакций зависит от дозы и схемы введения. ***Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ):*** тошнота и рвота наиболее часто возникают в течение нескольких часов вслед за быстрой внутривенной инъекцией. Эти реакции могут быть менее выражены, если препарат вводить в виде инфузии. При применении высоких доз (2-3 г/м2) изъязвления ЖКТ могут носить тяжелый характер, возможно развитие некротического колита, некрозов тонкой кишки, кистозного пневматоза кишечника, приводящего к перитониту. ***Со стороны печени и поджелудочной железы:*** при высокодозной терапии - нарушение функции печени с гипербилирубинемией, сепсис и абсцесс печени.

109342

печени. Сообщалось также об отдельных случаях панкреатита при проведении терапии высокими дозами цитарабина в комбинации с другими препаратами. ***Со стороны нервной системы:*** нарушения со стороны ЦНС в основном отмечаются при проведении терапии высокими дозами, при этом преимущественно выявляются расстройства функций головного мозга, в том числе мозжечка (нистагм, дизартрия, атаксия, спутанность сознания), включая изменения личности, сонливость, кому. Нарушения со стороны ЦНС обычно носят обратимый характер. Также сообщалось о случаях периферической моторной и сенсорной нейропатии и позднего прогрессирующего восходящего паралича. В отдельных случаях после интратекального введения препарата отмечались тошнота, рвота, головокружение и лихорадка. Эти жалобы могут также быть обусловлены люмбальной пункцией. Может также проявляться кумулятивная нейротоксичность, особенно при коротких интервалах между введениями доз. Были описаны отдельные случаи некротизирующей лейкоэнцефалопатии, а также параплегии и слепоты после интратекального введения цитарабина. ***Со стороны органов чувств:*** при лечении высокими дозами могут возникнуть обратимые язвенный кератит и	Сообщалось также об отдельных случаях панкреатита при проведении терапии высокими дозами цитарабина в комбинации с другими препаратами. ***Со стороны нервной системы:*** нарушения со стороны ЦНС в основном отмечаются при проведении терапии высокими дозами, при этом преимущественно выявляются расстройства функций головного мозга, в том числе мозжечка (нистагм, дизартрия, атаксия, спутанность сознания), включая изменения личности, сонливость, кому. Нарушения со стороны ЦНС обычно носят обратимый характер. Также сообщалось о случаях периферической моторной и сенсорной нейропатии и позднего прогрессирующего восходящего паралича. В отдельных случаях после интратекального введения препарата отмечались тошнота, рвота, головокружение и лихорадка. Эти жалобы могут также быть обусловлены люмбальной пункцией. Может также проявляться кумулятивная нейротоксичность, особенно при коротких интервалах между введениями доз. Были описаны отдельные случаи некротизирующей лейкоэнцефалопатии, а также параплегии и слепоты после интратекального введения цитарабина. ***Со стороны органов чувств:*** при лечении высокими дозами могут возникнуть обратимые язвенный кератит и геморрагический конъюнктивит. ***Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем:*** кардиомиопатия

геморрагический конъюнктивит. ***Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем:*** кардиомиопатия иногда может быть фатальной при применении цитарабина в высоких дозах в комбинации с циклофосфамидом. ***Инфекционные осложнения:*** с применением цитарабина в виде монотерапии или в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами (при введении в дозах, влияющих на клеточный или гуморальный иммунитет) могут быть связаны вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные или сапрофитные инфекции в любом участке тела (включая сепсис). Эти инфекции могут быть легкой или средней степени тяжести, но могут быть тяжелыми и иногда фатальными. ***Цитарабиновый синдром:*** имеет следующие проявления: лихорадка, боли в мышцах, боли в костях, иногда боли в области грудной клетки, пятнисто-папулезная сыпь, конъюнктивит, недомогание. Эти симптомы обычно появляются через 6-12 часов после введения препарата. Установлено, что глюкокортикостероиды эффективны для лечения или предупреждения развития этого синдрома. Если симптомы цитарабинового синдрома расцениваются как поддающиеся лечению, следует рассмотреть вопрос о необходимости введения глюкокортикостероидов, а также	иногда может быть фатальной при применении цитарабина в высоких дозах в комбинации с циклофосфамидом. ***Инфекционные осложнения:*** с применением цитарабина в виде монотерапии или в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами (при введении в дозах, влияющих на клеточный или гуморальный иммунитет) могут быть связаны вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные или сапрофитные инфекции в любом участке тела (включая сепсис). Эти инфекции могут быть легкой или средней степени тяжести, но могут быть тяжелыми и иногда фатальными. ***Цитарабиновый синдром:*** имеет следующие проявления: лихорадка, боли в мышцах, боли в костях, иногда боли в области грудной клетки, пятнисто-папулезная сыпь, конъюнктивит, недомогание. Эти симптомы обычно появляются через 6-12 часов после введения препарата. Установлено, что глюкокортикостероиды эффективны для лечения или предупреждения развития этого синдрома. Если симптомы цитарабинового синдрома расцениваются как поддающиеся лечению, следует рассмотреть вопрос о необходимости введения глюкокортикостероидов, а также продолжения терапии цитарабином. Зарегистрированные нежелательные реакции перечислены ниже по категориям классов систем органов согласно словарю MedDRA и по частоте проявления. Частоты определяются следующим образом: очень

109342

продолжения терапии цитарабином.

Зарегистрированные нежелательные реакции перечислены ниже по категориям классов систем органов согласно словарю MedDRA и по частоте проявления. Частоты определяются следующим образом: очень часто (> 10 %), часто (> 1 %, ≤ 10 %), нечасто (> 0,1 %, ≤ 1 %), редко (> 0,01 %, ≤ 0,1 %) и частота неизвестна (невозможно рассчитать на основании имеющихся данных).

<u>Таблица нежелательных реакций (стандартная терапия и терапия высокими дозами препарата)</u>

Инфекционные и паразитарные заболевания	
Очень часто	Сепсис, пневмония и инфекция[a]
Частота неизвестна	Воспаление подкожной клетчатки в месте инъекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	Недостаточность функции костного мозга, тромбоцитопения, анемия, мегалобластическая анемия, лейкопения и снижение количества ретикулоцитов
Нарушения со стороны иммунной системы	
Частота неизвестна	Анафилактическая реакция, аллергический

часто (> 10 %), часто (> 1 %, ≤ 10 %), нечасто (> 0,1 %, ≤ 1 %), редко (> 0,01 %, ≤ 0,1 %) и частота неизвестна (невозможно рассчитать на основании имеющихся данных).

<u>Таблица нежелательных реакций (стандартная терапия и терапия высокими дозами препарата)</u>

Инфекционные и паразитарные заболевания	
Очень часто	Сепсис, пневмония и инфекция[a]
Частота неизвестна	Воспаление подкожной клетчатки в месте инъекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	Недостаточность функции костного мозга, тромбоцитопения, анемия, мегалобластическая анемия, лейкопения и снижение количества ретикулоцитов
Нарушения со стороны иммунной системы	
Частота неизвестна	Анафилактическая реакция, аллергический отек
Нарушения обмена веществ и расстройства питания	
Частота неизвестна	Пониженный аппетит (вплоть до потери аппетита)
Нарушения со стороны нервной системы	

	отек
Нарушения обмена веществ и расстройства питания	
Частота неизвестна	Пониженный аппетит (вплоть до потери аппетита)
Нарушения со стороны нервной системы	
Частота неизвестна	Нейротоксичность, неврит, головокружение и головная боль
Нарушения со стороны органа зрения	
Частота неизвестна	Конъюнктивит[б]
Нарушения со стороны сердца	
Частота неизвестна	Перикардит
Нарушения со стороны сосудов	
Частота неизвестна	Тромбофлебит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Частота неизвестна	Одышка, боль в ротоглотке, апноэ, пневмония, диффузный интерстициальный пневмонит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	Стоматит, язва ротовой полости, анальная язва, воспаление в области анального отверстия,

Частота неизвестна	Нейротоксичность, неврит, головокружение и головная боль
Нарушения со стороны органа зрения	
Частота неизвестна	Конъюнктивит[б]
Нарушения со стороны сердца	
Частота неизвестна	Перикардит, синусовая брадикардия
Нарушения со стороны сосудов	
Частота неизвестна	Тромбофлебит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Частота неизвестна	Одышка, боль в ротоглотке, апноэ, пневмония, диффузный интерстициальный пневмонит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	Стоматит, язва ротовой полости, анальная язва, воспаление в области анального отверстия, диарея, рвота, тошнота и боль в животе
Частота неизвестна	Панкреатит, язва пищевода, эзофагит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Очень часто	Отклонение от нормы показателей функции

	диарея, рвота, тошнота и боль в животе
Частота неизвестна	Панкреатит, язва пищевода, эзофагит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Очень часто	Отклонение от нормы показателей функции печени
Частота неизвестна	Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто	Алопеция, сыпь
Часто	Кожная язва
Частота неизвестна	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, крапивница, зуд и лентиго (пигментные пятна)
Нарушения со стороны скелетной мускулатуры, костей и соединительной ткани	
Очень часто	Цитарабиновый синдром
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Частота неизвестна	Нарушение функции почек, задержка мочи, гиперурикемия, уратная нефропатия
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	
	печени
Частота неизвестна	Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто	Алопеция, сыпь
Часто	Кожная язва
Частота неизвестна	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, крапивница, зуд и лентиго (пигментные пятна)
Нарушения со стороны скелетной мускулатуры, костей и соединительной ткани	
Очень часто	Цитарабиновый синдром
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Частота неизвестна	Нарушение функции почек, задержка мочи, гиперурикемия, уратная нефропатия
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	
Очень часто	Лихорадка
Частота неизвестна	Боль в грудной клетке, реакция в месте инъекции[в]
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто	Отклонение от нормы результата биопсии костного мозга, не соответствующий норме результат анализа мазка

Очень часто	Лихорадка
Частота неизвестна	Боль в грудной клетке, реакция в месте инъекции[в]
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто	Отклонение от нормы результата биопсии костного мозга, не соответствующий норме результат анализа мазка крови

[а] Может быть легкой, но может быть и тяжелой и в некоторых случаях летальной

[б] Может возникать с сыпью, при применении препарата в высоких дозах может быть геморрагическим

[в] Боль и воспаление в месте подкожной инъекции

Следующая таблица включает нежелательные реакции, зарегистрированные при терапии высокими дозами препарата.

Таблица нежелательных реакций (терапия высокими дозами препарата)

Инфекционные и паразитарные заболевания	
Частота неизвестна	Абсцесс печени
Психические расстройства	
Частота неизвестна	Изменение личности[а]

	крови

[а] Может быть легкой, но может быть и тяжелой и в некоторых случаях летальной

[б] Может возникать с сыпью, при применении препарата в высоких дозах может быть геморрагическим

[в] Боль и воспаление в месте подкожной инъекции

Следующая таблица включает нежелательные реакции, зарегистрированные при терапии высокими дозами препарата.

Таблица нежелательных реакций (терапия высокими дозами препарата)

Инфекционные и паразитарные заболевания	
Частота неизвестна	Абсцесс печени
Психические расстройства	
Частота неизвестна	Изменение личности[а]
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Поражение головного мозга, поражение мозжечка, сонливость
Частота неизвестна	Кома, судороги, периферическая двигательная нейропатия и периферическая сенсорная нейропатия
Нарушения со стороны органа зрения	
Очень часто	Поражение роговицы
Нарушения со стороны сердца	
Частота	Кардиомиопатия[б],

Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Поражение головного мозга, поражение мозжечка, сонливость
Частота неизвестна	Кома, судороги, периферическая двигательная нейропатия и периферическая сенсорная нейропатия
Нарушения со стороны органа зрения	
Очень часто	Поражение роговицы
Нарушения со стороны сердца	
Частота неизвестна	Кардиомиопатия[б]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто	Острый респираторный дистресс-синдром, отек легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Некротизирующий колит
Частота неизвестна	Желудочно-кишечный некроз, язва желудочно-кишечного тракта, пневматоз кишечника и перитонит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Частота неизвестна	Поражение печени, гипербилирубинемия
Нарушения со стороны кожи и	
неизвестна	синусовая брадикардия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто	Острый респираторный дистресс-синдром, отек легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Некротизирующий колит
Частота неизвестна	Желудочно-кишечный некроз, язва желудочно-кишечного тракта, пневматоз кишечника и перитонит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Частота неизвестна	Поражение печени, гипербилирубинемия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Шелушение кожи

[а] Изменение личности было зарегистрировано в сочетании с дисфункцией головного мозга и мозжечка

[б] С последующим летальным исходом

Другие нежелательные реакции

У пациентов, получавших экспериментальную терапию средними дозами цитарабина (1 г/м^2) в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами (M-AMCA, даунорубицин, VP-16) и в виде монотерапии,

подкожных тканей	
Часто	Шелушение кожи

[а] Изменение личности было зарегистрировано в сочетании с дисфункцией головного мозга и мозжечка

[б] С последующим летальным исходом

Другие нежелательные реакции

У пациентов, получавших экспериментальную терапию средними дозами цитарабина (1 г/м^2) в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами (M-AMCA, даунорубицин, VP-16) и в виде монотерапии, зарегистрирован диффузный интерстициальный пневмонит без явной причины, возможно, связанный с цитарабином.

После экспериментальной терапии высокими дозами цитарабина, проводимой по поводу рецидивирующего лейкоза, зарегистрирован внезапно развившийся респираторный дистресс-синдром с быстрым прогрессированием до отека легких и рентгенографически подтвержденной кардиомегалией; зарегистрирован летальный исход.

Интратекальное применение

Наиболее часто регистрируемыми реакциями, возникающими после интратекального введения, были тошнота, рвота и лихорадка; такие реакции характеризуются легкой степенью тяжести и проходят самостоятельно. Сообщалось о

зарегистрирован диффузный интерстициальный пневмонит без явной причины, возможно, связанный с цитарабином.

После экспериментальной терапии высокими дозами цитарабина, проводимой по поводу рецидивирующего лейкоза, зарегистрирован внезапно развившийся респираторный дистресс-синдром с быстрым прогрессированием до отека легких и рентгенографически подтвержденной кардиомегалией; зарегистрирован летальный исход.

Интратекальное применение

Наиболее часто регистрируемыми реакциями, возникающими после интратекального введения, были тошнота, рвота и лихорадка; такие реакции характеризуются легкой степенью тяжести и проходят самостоятельно. Сообщалось о

случаях развития параплегии. Также отмечались случаи некротизирующей лейкоэнцефалопатии с судорогами и без них; в некоторых случаях пациенты также получали терапию в виде интратекального введения метотрексата и/или гидрокортизона, а также облучения центральной нервной системы. Зарегистрирована изолированная нейротоксичность. У двух пациентов, находящихся в состоянии ремиссии, лечение которых включало комбинированную системную химиотерапию, профилактическое

Ед. 109342

случаях развития параплегии. Также отмечались случаи некротизирующей лейкоэнцефалопатии с судорогами и без них; в некоторых случаях пациенты также получали терапию в виде интратекального введения метотрексата и/или гидрокортизона, а также облучения центральной нервной системы. Зарегистрирована изолированная нейротоксичность. У двух пациентов, находящихся в состоянии ремиссии, лечение которых включало комбинированную системную химиотерапию, профилактическое облучение центральной нервной системы и интратекальное введение цитарабина, развилась слепота.	облучение центральной нервной системы и интратекальное введение цитарабина, развилась слепота.
Особые указания При обращении с препаратом и при его использовании следует соблюдать рекомендации, разработанные по порядку безопасного обращения с цитостатиками. Индукционная и консолидирующая терапия с применением препарата Цитозар® при острых лейкозах должна проводиться только в условиях стационара, под контролем опытных онкологов и при обеспечении тщательного наблюдения. Необходимо регулярно контролировать кроветворную систему (ежедневно при индукционной терапии), функцию костного мозга, печени и почек, а также концентрацию мочевой кислоты в сыворотке.	**Особые указания** При обращении с препаратом и при его использовании следует соблюдать рекомендации, разработанные по порядку безопасного обращения с цитостатиками. Индукционная и консолидирующая терапия с применением препарата Цитозар® НоваМедика при острых лейкозах должна проводиться только в условиях стационара, под контролем опытных онкологов и при обеспечении тщательного наблюдения. Необходимо регулярно контролировать кроветворную систему (ежедневно при индукционной терапии), функцию костного мозга, печени и почек, а также концентрацию мочевой кислоты в сыворотке. Цитарабин является средством, способным

109342

Цитарабин является средством, способным значительно угнетать костный мозг; тяжесть реакций зависит от дозы препарата и частоты введения. Терапию следует с осторожностью начинать у пациентов, у которых уже отмечается угнетение функции костного мозга. Анализ показателей функции костного мозга следует проводить часто после того, как в крови перестали определяться бластные клетки. При снижении числа тромбоцитов ниже 50 000 или полиморфноядерных гранулоцитов ниже 1000/мм^3 следует приостановить или модифицировать терапию. Количество форменных элементов в периферической крови может продолжать снижаться после отмены препарата и достигать минимального значения через 12-24 дня. При наличии показаний можно возобновить терапию при появлении четких признаков восстановления кроветворения по результатам исследования костного мозга. В распоряжении врача должно быть все необходимое для лечения осложнений угнетения костного мозга, возможно, фатальных (инфекция на фоне развития гранулоцитопении и другие нарушения защитных механизмов организма, а также кровотечение на фоне тромбоцитопении). *Аллергические реакции* Отмечались случаи развития анафилактических реакций на фоне	значительно угнетать костный мозг; тяжесть реакций зависит от дозы препарата и частоты введения. Терапию следует с осторожностью начинать у пациентов, у которых уже отмечается угнетение функции костного мозга. Анализ показателей функции костного мозга следует проводить часто после того, как в крови перестали определяться бластные клетки. При снижении числа тромбоцитов ниже 50000 или полиморфноядерных гранулоцитов ниже 1000/мм^3 следует приостановить или модифицировать терапию. Количество форменных элементов в периферической крови может продолжать снижаться после отмены препарата и достигать минимального значения через 12-24 дня. При наличии показаний можно возобновить терапию при появлении четких признаков восстановления кроветворения по результатам исследования костного мозга. В распоряжении врача должно быть все необходимое для лечения осложнений угнетения костного мозга, возможно, фатальных (инфекция на фоне развития гранулоцитопении и другие нарушения защитных механизмов организма, а также кровотечение на фоне тромбоцитопении). *Аллергические реакции* Отмечались случаи развития анафилактических реакций на фоне терапии цитарабином. Также имеются данные о том, что анафилаксия, возникающая на фоне приема цитарабина, может приводить к

терапии цитарабином. Также имеются данные о том, что анафилаксия, возникающая на фоне приема цитарабина, может приводить к развитию острого сердечнолегочного шока, требующего реанимационных мероприятий. Данные реакции возникали сразу после внутривенного введения цитарабина. *Применение цитарабина в высоких дозах* Токсичность (отличная от наблюдающейся при стандартной терапии) цитарабина в отношении ЦНС, ЖКТ и респираторной системы может быть тяжелой и в некоторых случаях может приводить к летальному исходу. Реакции, характерные для такой токсичности были отмечены при приеме высоких доз (2-3 г/м^2) цитарабина. Эти реакции включают в себя обратимое токсическое поражение роговицы, геморрагический конъюнктивит, который может быть предотвращен или уменьшен применением глазных капель, содержащих глюкокортикостероиды, а также другие реакции, перечисленные в разделе «Побочное действие». При проведении терапии высокими дозами следует осуществлять постоянный контроль функции ЦНС и легких. При введении цитарабина и внутривенно и интратекально в течение нескольких дней, возрастает риск токсического поражения спинного мозга. Тем не менее при наличии у пациента тяжелого жизнеугрожающего	развитию острого сердечнолегочного шока, требующего реанимационных мероприятий. Данные реакции возникали сразу после внутривенного введения цитарабина. *Применение цитарабина в высоких дозах* Токсичность (отличная от наблюдающейся при стандартной терапии) цитарабина в отношении ЦНС, ЖКТ и респираторной системы может быть тяжелой и в некоторых случаях может приводить к летальному исходу. Реакции, характерные для такой токсичности были отмечены при приеме высоких доз (2-3 г/м^2) цитарабина. Эти реакции включают в себя обратимое токсическое поражение роговицы, геморрагический конъюнктивит, который может быть предотвращен или уменьшен применением глазных капель, содержащих глюкокортикостероиды, а также другие реакции, перечисленные в разделе «Побочное действие». При проведении терапии высокими дозами следует осуществлять постоянный контроль функции ЦНС и легких. При введении цитарабина и внутривенно и интратекально в течение нескольких дней, возрастает риск токсического поражения спинного мозга. Тем не менее при наличии у пациента тяжелого жизнеугрожающего заболевания, решение о необходимости одновременного введения цитарабина и внутривенно и интратекально остается на усмотрение лечащего врача. При проведении высокодозной терапии и

заболевания, решение о необходимости одновременного введения цитарабина и внутривенно и интратекально остается на усмотрение лечащего врача. При проведении высокодозной терапии и нарушении функции печени или почек может возрастать вероятность токсичности со стороны ЦНС. Пациентам с нарушенной функцией печени или почек препарат следует применять с осторожностью и, возможно, в сниженной дозе. На фоне применения одновременно высоких доз цитарабина, даунорубицина и аспарагиназы у пациентов с острым нелимфобластным лейкозом отмечались случаи развития периферической моторной и сенсорной нейропатии. Пациенты, получающие высокие дозы препарата Цитозар®, должны наблюдаться по поводу возможности развития нейропатии, поскольку для предотвращения возникновения необратимых неврологических нарушений может потребоваться изменение дозы или режима терапии. При появлении симптомов токсического влияния на ЦНС следует произвести специальную оценку рисков; такие же действия необходимы и при появлении первых симптомов аллергии. Имеются редкие сообщения о возникновении тяжелых кожных реакций, приводящих к десквамации. Тотальная	нарушении функции печени или почек может возрастать вероятность токсичности со стороны ЦНС. Пациентам с нарушенной функцией печени или почек препарат следует применять с осторожностью и, возможно, в сниженной дозе. На фоне применения одновременно высоких доз цитарабина, даунорубицина и аспарагиназы у пациентов с острым нелимфобластным лейкозом отмечались случаи развития периферической моторной и сенсорной нейропатии. Пациенты, получающие высокие дозы препарата Цитозар® НоваМедика, должны наблюдаться по поводу возможности развития нейропатии, поскольку для предотвращения возникновения необратимых неврологических нарушений может потребоваться изменение дозы или режима терапии. При появлении симптомов токсического влияния на ЦНС следует произвести специальную оценку рисков; такие же действия необходимы и при появлении первых симптомов аллергии. Имеются редкие сообщения о возникновении тяжелых кожных реакций, приводящих к десквамации. Тотальная алопеция чаще развивается на фоне применения высоких доз цитарабина, чем при применении стандартной схемы лечения. *Стандартная терапия* Напряжение передней брюшной стенки (перитонит) и guaiac положительный колит с сопутствующими нейтропенией и

алопеция чаще развивается на фоне применения высоких доз цитарабина, чем при применении стандартной схемы лечения. *Стандартная терапия* Напряжение передней брюшной стенки (перитонит) и guaiac положительный колит с сопутствующими нейтропенией и тромбоцитопенией отмечались у пациентов, получающих стандартную терапию цитарабином в комбинации с другими препаратами. У пациентов был отмечен ответ на нехирургическое медицинское вмешательство. Отмечали случаи развития позднего прогрессирующего восходящего паралича, приводящего к летальному исходу у детей с острым миелоидным лейкозом после интратекального и внутривенного введения цитарабина в стандартных дозах в сочетании с другими препаратами. *Неврологические нарушения* Имеются сообщения о случаях развития тяжелых неврологических побочных реакций на фоне внутривенного введения цитарабина. Данные осложнения наблюдались преимущественно у молодых пациентов при одновременном интратекальном введении метотрексата. *Синдром лизиса опухоли* Как и другие противоопухолевые препараты Цитозар® может приводить к развитию гиперурикемии вследствие быстрого распада опухолевых клеток.	тромбоцитопенией отмечались у пациентов, получающих стандартную терапию цитарабином в комбинации с другими препаратами. У пациентов был отмечен ответ на нехирургическое медицинское вмешательство. Отмечали случаи развития позднего прогрессирующего восходящего паралича, приводящего к летальному исходу у детей с острым миелоидным лейкозом после интратекального и внутривенного введения цитарабина в стандартных дозах в сочетании с другими препаратами. *Неврологические нарушения* Имеются сообщения о случаях развития тяжелых неврологических побочных реакций на фоне внутривенного введения цитарабина. Данные осложнения наблюдались преимущественно у молодых пациентов при одновременном интратекальном введении метотрексата. *Синдром лизиса опухоли* Как и другие противоопухолевые препараты Цитозар® НоваМедика может приводить к развитию гиперурикемии вследствие быстрого распада опухолевых клеток. Рекомендуется проводить профилактику гиперурикемии у пациентов с высоким содержанием бластных клеток или с большими опухолевыми массами (например, при неходжкинских лимфомах). *Вакцины* Введение живых или ослабленных вакцин пациентам с иммуносупрессией в результате приема химиотерапевтических препаратов,

Рекомендуется проводить профилактику гиперурикемии у пациентов с высоким содержанием бластных клеток или с большими опухолевыми массами (например, при неходжкинских лимфомах). *Вакцины* Введение живых или ослабленных вакцин пациентам с иммуносупрессией в результате приема химиотерапевтических препаратов, включая цитарабин, может привести к развитию серьезных и даже жизнеугрожающих инфекций. Вакцинация пациентов, которым проводится терапия препаратом Цитозар®, должна проводиться крайне осторожно, после тщательной оценки гематологического статуса и с согласия врача, проводящего терапию цитарабином. Интервал между окончанием иммуносупрессивной терапии и вакцинацией зависит от вида иммуносупрессанта, основного заболевания и других факторов и варьирует от 3 месяцев до 1 года. *Гемодиализ* Цитарабин выводится из организма при гемодиализе. Поэтому пациентам, находящимся на диализе, не следует вводить Цитозар® непосредственно до и во время проведения диализа. *Бензиловый спирт* Данный препарат не содержит бензиловый спирт как вспомогательное вещество; тем	включая цитарабин, может привести к развитию серьезных и даже жизнеугрожающих инфекций. Вакцинация пациентов, которым проводится терапия препаратом Цитозар® НоваМедика, должна проводиться крайне осторожно, после тщательной оценки гематологического статуса и с согласия врача, проводящего терапию цитарабином. Интервал между окончанием иммуносупрессивной терапии и вакцинацией зависит от вида иммуносупрессанта, основного заболевания и других факторов и варьирует от 3 месяцев до 1 года. *Гемодиализ* Цитарабин выводится из организма при гемодиализе. Поэтому пациентам, находящимся на диализе, не следует вводить Цитозар® НоваМедика непосредственно до и во время проведения диализа. *Бензиловый спирт* Данный препарат не содержит бензиловый спирт как вспомогательное вещество; тем не менее, бензиловый спирт содержится в составе прилагаемого растворителя. Установлено, что бензиловый спирт может вызывать «синдром удушья» и летальный исход у детей. Несмотря на то, что обычные терапевтические дозы препарата Цитозар® НоваМедика содержат бензиловый спирт в меньших дозах, чем те, о которых говорилось при развитии «синдрома удушья», минимальная концентрация бензилового спирта, при которой возможно развитие

не менее, бензиловый спирт содержится в составе прилагаемого растворителя. Установлено, что бензиловый спирт может вызывать «синдром удушья» и летальный исход у детей. Несмотря на то, что обычные терапевтические дозы препарата Цитозар® содержат бензиловый спирт в меньших дозах, чем те, о которых говорилось при развитии «синдрома удушья», минимальная концентрация бензилового спирта, при которой возможно развитие токсических эффектов неизвестна. Степень риска развития этого осложнения зависит от количества введенного препарата, а также от способности печени и почек к детоксикации этого химического соединения. Недоношенные дети и дети с низкой массой тела имеют больший риск развития данного синдрома, чем остальные дети (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). **Если цитарабин применяется в высоких дозах или вводится интратекально, не используйте растворитель, содержащий бензиловый спирт. В таких случаях можно использовать 0,9 % раствор натрия хлорида в качестве растворителя.** Не следует допускать контакта препарата с кожей и слизистыми оболочками, особенно необходимо беречь глаза.	токсических эффектов неизвестна. Степень риска развития этого осложнения зависит от количества введенного препарата, а также от способности печени и почек к детоксикации этого химического соединения. Недоношенные дети и дети с низкой массой тела имеют больший риск развития данного синдрома, чем остальные дети (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). **Если цитарабин применяется в высоких дозах или вводится интратекально, не используйте растворитель, содержащий бензиловый спирт. В таких случаях можно использовать 0,9 % раствор натрия хлорида в качестве растворителя.** Не следует допускать контакта препарата с кожей и слизистыми оболочками, особенно необходимо беречь глаза.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами Данные о влиянии терапии препаратом Цитозар® на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами отсутствуют, однако, поскольку во время проведения данной терапии могут возникнуть тошнота и рвота, это может косвенно отразиться на способности к управлению автотранспортом и работе с механизмами. Поэтому следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных выше ситуациях.	***Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*** Данные о влиянии терапии препаратом Цитозар® НоваМедика на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами отсутствуют, однако, поскольку во время проведения данной терапии могут возникнуть тошнота и рвота, это может косвенно отразиться на способности к управлению автотранспортом и работе с механизмами. Поэтому следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных выше ситуациях.
Производитель Пфайзер Инк., США произведено: Актавис Италия С.п.А., Италия Виале Пастер, 10, Нервиано, Италия Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер»: 123317 Москва, Пресненская наб., д. 10 БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Телефон: (495) 287-5000 Факс: (495) 287-5300	**Производитель** Актавис Италия С.п.А., Виале Пастер, 10, Нервиано, Италия **Держатель регистрационного удостоверения:** ООО «НоваМедика» РФ, 125047, г. Москва, 1-я Брестская ул., д. 29, тел. +7 (495) 230-02-90 **Претензии потребителей направлять по адресу:** ООО «НоваМедика» РФ, 125047, г. Москва, 1-я Брестская ул., д. 29 Телефон: (495) 230-02-90

Директор по регуляторным вопросам
ООО «НоваМедика» Э.М.Абдеева

ФГБУ ЦМЭСМП МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000004

109342