

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГЕМЦИВИН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Гемцивин

Международное непатентованное или группировочное наименование: гемцитабин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон с препаратом содержит:

<i>Действующее вещество</i>	200 мг	1000 мг	1400 мг	1500 мг
Гемцитабина гидрохлорид (в пересчете на гемцитабин)	227,72 (200,0)	1138,60 (1000,0)	1594,04 (1400,0)	1707,80 (1500,0)
<i>Вспомогательные вещества</i>				
Маннитол	200,0	1000,0	1400,0	1500,0
Натрия ацетата тригидрат	12,5	62,5	87,5	155,5
Хлористоводородная кислота	q.s. для корректировки pH до 3,0			
Натрия гидроксид	q.s. для корректировки pH до 3,0			

Описание: лиофилизированный порошок или лиофилизированная масса белого или почти белого цвета.

Код АТХ: L01BC05

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – антиметаболит.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоопухолевое средство, антиметаболит группы аналогов пиримидина, подавляет синтез ДНК. Проявляет циклоспецифичность, действуя на клетки в фазах S и G1/S. Метаболизируется в клетке под действием нуклеозидкиназ до активных дифосфатных и трифосфатных нуклеозидов. Дифосфатные нуклеозиды ингибируют действие рибонуклеотидредуктазы (единственного фермента, катализирующего образование дезоксинуклеозидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК). Трифосфатные нуклеозиды способны встраиваться в цепочку ДНК (в меньшей степени РНК), что приводит к прекращению дальнейшего синтеза ДНК и запрограммированной гибели клетки (апоптозу).

Гемцитабин является также сильным радиосенсибилизирующим средством даже в концентрациях низких, чем цитотоксические.

Фармакокинетика

Максимальная концентрация в плазме крови (наблюдавшаяся в течение 5 минут до окончания инфузии) составляла от 3,2 до 45,5 мкг/мл. Концентрация исходного вещества в плазме крови после введения препарата в дозе 1000 мг/м² в течение 30 минут была выше 5 мкг/мл в течение примерно 30 минут после завершения инфузии и выше 0,4 мкг/мл еще в течение часа.

Распределение

Объем распределения крови составлял 12,4 л/м² у женщин и 17,5 л/м² у мужчин (межвидовая вариабельность была равна 91,9 %). Объем распределения в других тканях составлял 47,4 л/м² и не зависел от половой принадлежности.

Связывание с белками плазмы считалось незначительным.

Период полувыведения составлял от 42 до 94 минут, в зависимости от возраста и пола. Для рекомендованной схемы введения препарата выведение гемцитабина должно быть практически завершено в течение периода от 5 до 11 часов после начала инфузии. Гемцитабин не накапливается при введении один раз в неделю.

Метаболизм

Гемцитабин быстро метаболизируется цитидиндезаминазой в печени, почках, крови и других тканях. Вследствие внутриклеточного метаболизма гемцитабина образуются моно-, ди- и трифосфаты гемцитабина, из которых активными считаются ди- и трифосфаты. Эти внутриклеточные метаболиты не были обнаружены в плазме или моче. Основной метаболит, 2'-дезоксидифторуридин, не активен и не определяется в плазме и моче.

Выведение

Системный клиренс находился в пределах от 29,2 л/ч/м² до 92,2 л/ч/м² в зависимости от пола и возраста (межвидовая вариабельность составляла 52,2 %). Клиренс у женщин был примерно на 25 % ниже, чем у мужчин. Оставаясь высоким, клиренс и у мужчин, и у женщин, по-видимому, снижается с возрастом. Для рекомендованной дозы гемцитабина 1000 мг/м² при инфузионном введении в течение 30 минут более низкие значения клиренса для женщин и мужчин не требуют снижения дозы гемцитабина.

Менее 10 % выводится почками в неизменённом виде.

Почечный клиренс составлял от 2 до 7 л/ч/м².

В течение недели после введения препарата выводится от 92 до 98 % от введенной дозы гемцитабина, при этом 99 % выводится почками, в основном в виде 2'- дифторуридина, а 1 % дозы – через кишечник.

Кинетика трифосфатов гемцитабина

Данный метаболит можно обнаружить в мононуклеарных клетках периферической крови, и информация далее относится к этим клеткам. Внутриклеточные концентрации повышаются пропорционально дозам гемцитабина в диапазоне от 35 до 350 мг/м² в течение 30 минут, что обеспечивает равновесную концентрацию от 0,4 до 5 мкг/мл. При концентрации гемцитабина в плазме выше 5 мкг/мл уровень трифосфатов гемцитабина не повышается, на основании чего можно предположить, что образование данного метаболита в мононуклеарных клетках является насыщаемым.

Конечный период полувыведения: от 0,7 до 12 часов.

Кинетика 2'-дезоксидифторуридина

Максимальная концентрация в плазме (через 3 - 15 минут после окончания 30-минутной инфузии, 1000 мг/м²) составляла от 28 до 52 мкг/мл. Минимальная концентрация после введения один раз в неделю была равна от 0,07 до 1,12 мкг/мл, без кажущегося накопления. Кривая «концентрация в плазме-время» имеет трехфазную форму со средним периодом полувыведения в конечной фазе – 65 часов (диапазон от 33 до 84 часов).

Образование 2'-дезоксидифторуридина из исходного вещества: от 91 до 98 %.

Средний объем распределения в крови: 18 л/м² (диапазон от 11 до 22 л/м²).

Средний объем распределения в равновесном состоянии: 150 л/м² (диапазон от 96 до 228 л/м²).

Распределение в тканях: обширное.

Средний кажущийся клиренс: 2,5 л/ч/м² (диапазон от 1 до 4 л/ч/м²).

Полностью выводится почками.

Комбинированная терапия гемцитабином и паклитакселом

Комбинированная терапия не оказывала влияния на фармакокинетику гемцитабина или паклитаксела.

Комбинированная терапия гемцитабином и карбоплатином

При применении в комбинации с карбоплатином фармакокинетика гемцитабина не менялась.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) от 30 мл/мин до 80 мл/мин) не оказывает стабильного значимого воздействия на фармакокинетику гемцитабина.

Показания к применению

- Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак лёгкого в качестве терапии первой линии в комбинации с цисплатином или карбоплатином, а также в качестве монотерапии у пожилых пациентов с функциональным статусом, равным 2.
- Нерезектабельный, местнорецидивирующий или метастатический рак молочной железы в составе комбинированной терапии с паклитакселом после проведения неoadъювантной и/или адъювантной терапии с включением антрациклинов при отсутствии противопоказаний к их назначению.
- Местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак (рак мочевого пузыря, почечной лоханки, мочеточника, мочеиспускательного канала).
- Местнораспространенный или метастатический эпителиальный рак яичников в качестве монотерапии или в сочетании с карбоплатином у пациентов с прогрессированием заболевания после проведения первой линии терапии на основе производных платины.
- Местнораспространенный или метастатический рак поджелудочной железы.
- Местнораспространенный или метастатический рак шейки матки.
- Рак желчевыводящих путей.
-

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к гемцитабину или другим компонентам препарата.
- Беременность и период кормления грудью.
- Возраст до 18 лет.

С осторожностью

При нарушении функции печени и/или почек, сопутствующей лучевой терапии у пациентов с нарушением функции костного мозга, с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в том числе в анамнезе).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Нет достаточных данных о применении гемцитабина у беременных женщин. В исследованиях на животных наблюдалось токсическое действие на репродуктивную функцию. На основании результатов исследований на животных и механизма действия гемцитабина данный препарат не следует использовать в течение беременности без явной необходимости. Женщинам рекомендуется избегать наступления беременности в ходе терапии гемцитабином, а в случае если это произошло, немедленно сообщить лечащему врачу.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли гемцитабин с грудным молоком, и нельзя исключить нежелательные эффекты для грудных детей. Кормление грудью на протяжении лечения гемцитабином следует прекратить.

Фертильность

В исследованиях фертильности гемцитабин вызывал гипосперматогенез у самцов мышей. Поэтому мужчинам, получающим терапию гемцитабином, не рекомендуется зачатие ребенка в течение и на протяжении до 6 месяцев после окончания лечения, а также рекомендуется обратиться за дополнительной консультацией по поводу криоконсервации спермы до начала лечения, поскольку из-за терапии гемцитабином есть вероятность развития бесплодия.

Способ применения и дозы

Терапия препаратом Гемцивин может быть назначена только врачом, имеющим опыт применения противоопухолевых препаратов.

После разведения препарат Гемцивин вводят методом внутривенной инфузии в течение 30 минут. Препарат Гемцивин во время инфузии переносится хорошо, может назначаться амбулаторно. В случае экстравазации инфузия должна быть сразу прекращена и затем возобновлена, используя другой кровеносный сосуд. После введения препарата необходимо внимательно следить за состоянием пациента.

Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак лёгкого в качестве терапии первой линии в комбинации с цисплатином или карбоплатином, а

также в качестве монотерапии у пожилых пациентов с функциональным статусом, равным 2

Монотерапия: рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1, 8, и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

Комбинированная терапия с цисплатином: рекомендованная доза препарата - 1250 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла или 1000 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента. Цисплатин вводится в дозе от 75 до 100 мг/м^2 один раз каждые 3 недели.

Комбинированная терапия с карбоплатином: рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м^2 или 1200 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла. Карбоплатин вводится из расчета показателя AUC (площадь под кривой «концентрация-время») $5,0 \text{ мг/мл} \cdot \text{мин}$ в 1 день цикла после инфузии гемцитабина. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

Нерезектабельный, местнорецидивирующий или метастатический рак молочной железы в составе комбинированной терапии с паклитакселом после проведения неоадьювантной и/или адьювантной терапии с включением антрациклинов при отсутствии противопоказаний к их назначению

Комбинированная терапия с паклитакселом: паклитаксел вводится в дозе 175 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 3 часов в 1 день 21-дневного цикла с последующим введением гемцитабина. Рекомендованная доза препарата - 1250 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

Перед началом комбинированной терапии (гемцитабин + паклитаксел) абсолютное число гранулоцитов в крови у пациентов должно быть не менее 1500/мкл.

Местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак (рак мочевого пузыря, почечной лоханки, мочеточника, мочеиспускательного канала)

Монотерапия: рекомендованная доза препарата - 1250 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

Комбинированная терапия с цисплатином: рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1, 8 и 15 дни в сочетании с цисплатином, который вводится в рекомендуемой дозе 70 мг/м² в 1 день сразу после инфузии гемцитабина или во 2 день каждого 28-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

Клинические исследования показали, что при дозе цисплатина 100 мг/м² наблюдается более выраженная миелосупрессия.

Местнораспространенный или метастатический эпителиальный рак яичников в качестве монотерапии или в сочетании с карбоплатином у пациентов с прогрессирующим заболеванием после проведения первой линии терапии на основе производных платины

Монотерапия: рекомендованная доза препарата — 800-1250 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

Комбинированная терапия с карбоплатином: рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла. Карбоплатин вводится из расчета показателя AUC 4,0 мг/мл·мин сразу после инфузии гемцитабина в 1 день каждого 21-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

Местнораспространенный или метастатический рак поджелудочной железы

Монотерапия: рекомендованная доза препарата — 1000 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут один раз в неделю в течение периода до 7 недель с последующим недельным перерывом. Затем препарат вводится в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

Местнораспространенный или метастатический рак шейки матки

Рак шейки матки

Комбинированная терапия с цисплатином: при местнораспространенном раке при последовательной химиолучевой терапии (неoadъювантно) и при метастатическом раке цисплатин вводится в дозе 70 мг/м² в 1 день цикла с последующим введением гемцитабина. Гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м² в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

При местнораспространенном раке при одновременной химиолучевой терапии цисплатин вводится в дозе 40 мг/м² с последующим (непосредственно после введения цисплатина)

введением гемцитабина. Гемцитабин вводится 1 раз в неделю в течение 6 недель за 1-2 часа до начала лучевой терапии в дозе 125 мг/м² в виде внутривенной инфузии. Рекомендуется следующий режим лучевой терапии: облучение 50,4 Гр внешнего источника на все поле облучения в 28 фракциях, 1,8 Гр/день, 5 дней в неделю в течение 6 недель химиотерапии.

Рак желчевыводящих путей

Комбинированная терапия с цисплатином: цисплатин вводится в дозе 70 мг/м² в виде внутривенной инфузии в 1 день цикла с последующим введением гемцитабина. Гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

Коррекция дозы

Коррекция дозы по причине гематологической токсичности

При любом показании перед каждым введением гемцитабина необходимо контролировать количество тромбоцитов и гранулоцитов в крови.

В случае развития гематологической токсичности доза гемцитабина может быть уменьшена, либо его введение отложено в соответствии со следующими схемами:

А.

Коррекция дозы гемцитабина в рамках цикла при уротелиальном раке, немелкоклеточном раке легкого, раке поджелудочной железы в качестве монотерапии или в комбинации с цисплатином			
Абсолютное количество гранулоцитов (× 10 ⁹ /л)		Количество тромбоцитов (× 10 ⁹ /л)	% от предыдущей дозы
>1	и	> 100	100
0,5- 1	или	50-100	75
< 0,5	или	<50	Пропустить дозу*

*Пропущенная доза не должна вводиться в течение цикла до тех пор, пока абсолютное число гранулоцитов не достигнет показателя как минимум 0,5 × 10⁹/л, а число тромбоцитов не достигнет показателя 50 × 10⁹/л.

Б.

Коррекция дозы гемцитабина в рамках цикла при раке молочной железы в комбинации с паклитакселом			
Абсолютное количество гранулоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)		Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	% от предыдущей дозы
$\geq 1,2$	и	> 75	100
$1 < 1,2$	или	50-75	75
$0,7 < 1$	и	≥ 50	50
$< 0,7$	или	< 50	пропустить дозу*

*Пропущенная доза не должна вводиться в течение цикла. Терапия начнется в 1 день следующего цикла, как только абсолютное число гранулоцитов достигнет показателя как минимум $1,5 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов достигнет показателя $100 \times 10^9/\text{л}$.

В.

Коррекция дозы гемцитабина в рамках цикла при раке яичников в комбинации с карбоплатином			
Абсолютное количество гранулоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)		Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	% от предыдущей дозы
$\geq 1,5$	и	≥ 100	100
$1 < 1,5$	или	75-100	50
< 1	или	< 75	пропустить дозу*

*Пропущенная доза не должна вводиться в течение цикла. Терапия начнется в 1 день следующего цикла, как только абсолютное число гранулоцитов достигнет показателя как минимум $1,5 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов достигнет показателя $100 \times 10^9/\text{л}$.

При любом показании в последующих циклах доза гемцитабина должна быть снижена до 75 % от начальной дозы первого цикла при наличии следующих видов гематологической токсичности:

- абсолютное число гранулоцитов $< 500 \times 10^6/\text{л}$ в течение более 5 дней
- абсолютное число гранулоцитов $< 100 \times 10^6/\text{л}$ в течение более 3 дней
- фебрильная нейтропения число тромбоцитов $< 25 \times 10^9/\text{л}$
- задержка цикла лечения более чем на 1 неделю вследствие токсичности

Для выявления негематологической токсичности необходимо проводить регулярное обследование пациента и контролировать функцию печени и почек. В зависимости от степени токсичности, наблюдаемой у пациента, дозу можно снижать с каждым циклом или в течение цикла.

Как правило, при тяжелой (3 или 4 степени) негематологической токсичности, за исключением случаев тошноты/рвоты, терапию гемцитабином следует временно прекратить или уменьшить дозу препарата на основании решения лечащего врача. Терапия должна быть приостановлена до тех пор, пока, по мнению врача, токсичность не разрешится.

Для получения информации о коррекции дозы цисплатина, карбоплатина и паклитаксела при комбинированной терапии следует обратиться к соответствующим инструкциям по медицинскому применению.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Гемцитабин хорошо переносился у пациентов старше 65 лет. Нет данных о том, что для пожилых пациентов необходима коррекция дозы, помимо той, что рекомендована для всех пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Применять гемцитабин у пациентов с печеночной недостаточностью или с нарушенной функцией почек следует с осторожностью, так как полученных в ходе клинических исследований данных недостаточно для предоставления четких рекомендаций относительно коррекции дозы у данных популяций пациентов.

Дети (младше 18 лет)

Гемцитабин не рекомендуется для применения у детей младше 18 лет, поскольку данные о безопасности и эффективности применения гемцитабина у детей ограничены.

Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий

При приготовлении и утилизации раствора для инфузии должны соблюдаться стандартные меры безопасности для работы с цитотоксическими средствами. Перемещение раствора для инфузии должно выполняться в безопасном боксе; необходимо использовать защитные халаты и перчатки. При отсутствии безопасного бокса оборудование должно быть дополнено защитной маской и защитными очками.

При попадании препарата в глаза может возникнуть серьезное раздражение. Глаза следует незамедлительно и тщательно промыть водой. Если раздражение не проходит, необходимо обратиться к врачу. В случае попадания раствора на кожу следует тщательно промыть кожу водой.

В качестве растворителя используется только 0,9 % раствор натрия хлорида без консервантов. Максимальная концентрация гемцитабина не должна превышать 40 мг/мл. Растворы, приготовленные с концентрацией выше 40 мг/мл, могут сопровождаться неполным растворением.

1. Растворение и любое последующее разбавление следует выполнять с соблюдением методов асептики.

2. Для приготовления концентрата содержимое флакона 200 мг растворяют не менее, чем в 5 мл, 1000 мг – не менее, чем в 25 мл, 1400 мг – не менее, чем в 35 мл, и 1500 мг – не менее, чем в 37,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. Каждый флакон аккуратно взбалтывают до полного растворения лиофилизата. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Приготовленный концентрат гемцитабина, содержащий нужную дозу препарата, перед введением разбавляют 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций в количестве, достаточном для 30-минутной внутривенной инфузии.

3. Перед парентеральным введением необходимо визуально контролировать приготовленный раствор на наличие механических примесей и изменение цвета. При наличии механических включений раствор препарата не используют для введения.

С микробиологической точки зрения приготовленный раствор должен быть использован немедленно.

Побочное действие

Самыми распространенными нежелательными реакциями, связанными с терапией гемцитабином, являются тошнота со рвотой или без рвоты, повышенный уровень печеночных трансаминаз (АСТ/АЛТ) и щелочной фосфатазы, отмечавшиеся приблизительно у 60 % пациентов; протеинурия и гематурия, отмечавшиеся примерно у 50 % пациентов; одышка, отмечавшаяся у 10-40 % пациентов (с наибольшей частотой у больных раком легкого); аллергическая кожная сыпь, наблюдавшаяся приблизительно у 25 % пациентов и связанная с зудом у 10 % пациентов.

На частоту и степень тяжести нежелательных реакций влияют доза, скорость инфузии и интервалы между введениями препарата. К дозолIMITИРУЮЩИМ нежелательным реакциям относятся снижение числа тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов.

Данные клинических исследований

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: *очень часто (> 10 %); часто (1 %, < 10 %); нечасто ($\geq 0,1$ %, < 1 %); редко ($\geq 0,01$ %, < 0,1 %); очень редко (< 0,01 %); с неизвестной частотой (не может быть определена на основании доступных данных).*

Инфекции и инвазии

часто — инфекции, с неизвестной частотой — сепсис.

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы

очень часто - анемия, лейкопения (как правило, наблюдается угнетение функции костного мозга легкой или средней степени тяжести, и в основном оказывает действие на число гранулоцитов) и тромбоцитопения; часто фебрильная нейтропения; очень редко - тромбоцитоз, тромботическая микроангиопатия.

Нарушения со стороны иммунной системы

очень редко - анафилактическая реакция.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

часто - анорексия.

Нарушения со стороны нервной системы

часто - головная боль, бессонница, сонливость; нечасто - нарушение мозгового кровообращения; очень редко - синдром обратимой задней энцефалопатии.

Нарушения со стороны сердца

нечасто - сердечная недостаточность; аритмия, преимущественно суправентрикулярная; редко - инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов

редко - снижение артериального давления, клинические признаки периферического васкулита и гангрены; очень редко - синдром повышенной проницаемости капилляров.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

очень часто - одышка (как правило, легкой степени тяжести и проходящая без лечения); часто - кашель, ринит; нечасто - бронхоспазм (как правило, легкой степени тяжести и кратковременный, однако, может потребоваться проведение парентеральной терапии), интерстициальный пневмонит; редко - отек легких, респираторный дистресс-синдром взрослых.

Нарушения со стороны системы желудочно-кишечного тракта

очень часто - тошнота, рвота; часто - диарея, стоматит и язвенное поражение слизистой оболочки полости рта, запор; очень редко - ишемический колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

очень часто - повышение концентрации «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) и щелочной фосфатазы; часто - повышение концентрации билирубина; нечасто - гепатотоксичность тяжелой степени, включая печеночную недостаточность, в некоторых случаях с летальным исходом; редко - повышение концентрации гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

очень часто - аллергические кожные высыпания, сопровождающиеся зудом, алопеция; часто - зуд, потливость; редко - язвы, образование везикул и нарывов, шелушение, кожные реакции тяжелой степени, включая десквамацию и буллезное поражение кожи; очень

редко - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, с неизвестной частотой - псевдоцеллюлит.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

часто - боль в спине, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

очень часто - протеинурия легкой степени и гематурия; нечасто - почечная недостаточность, гемолитико-уремический синдром.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

очень часто - гриппоподобные симптомы (наиболее частыми симптомами были лихорадка, головная боль, озноб, миалгия, астения и анорексия; также сообщалось о случаях развития кашля, ринита, недомогания, потоотделения и проблем со сном), отек/периферический отек, в том числе отек лица (как правило, после прекращения терапии наблюдалось разрешение отека), часто - лихорадка, астения, озноб; редко - реакции в месте введения (как правило, легкой степени).

Травмы, отравления и осложнения процедур

редко - лучевая токсичность, повторное возникновение лучевых ожогов.

Применение гемцитабина в комбинации с паклитакселом при раке молочной железы

Частота гематологической токсичности 3 и 4 степени тяжести, в частности нейтропении, увеличивается, когда гемцитабин применяется в комбинации с паклитакселом. Однако увеличение частоты данных нежелательных реакций не связано с увеличением частоты инфекций или геморрагических проявлений. Утомляемость и фебрильная нейтропения возникают чаще, когда гемцитабин применяется в комбинации с паклитакселом. Утомляемость, не связанная с анемией, обычно проходит после первого цикла.

Нежелательные явления 3 степени тяжести

Гематологическая токсичность:

анемия - 5,7 %, тромбоцитопения - 5,3 %, нейтропения – 31,3 %

Негематологическая токсичность:

фебрильная нейтропения - 4,6 %, повышенная утомляемость - 5,7 %, диарея - 3,1 %, моторная нейропатия - 2,3 %, сенсорная нейропатия - 5,3 %.

Нежелательные явления 4 степени тяжести

Гематологическая токсичность:

анемия - 1,1 %, тромбоцитопения - 0,4 %, нейтропения – 17,2 % (нейтропения 4 степени длительностью более 7 дней была зарегистрирована у 12,6 % пациентов).

Негематологическая токсичность:

фебрильная нейтропения – 0,4 %, повышенная утомляемость – 0,8 %, моторная нейропатия - 0,4 %, сенсорная нейропатия - 0,4 %.

Применение гемцитабина в комбинации с цисплатином при раке мочевого пузыря

Нежелательные явления 3 степени тяжести

Гематологическая токсичность:

анемия – 24 %, тромбоцитопения – 29 %.

Негематологическая токсичность:

тошнота и рвота – 22 %, диарея – 3 %, инфекция – 2 %, стоматит - 1 %.

Нежелательные явления 4 степени тяжести

Гематологическая токсичность:

анемия – 4 %, тромбоцитопения – 29 %.

Негематологическая токсичность:

инфекция – 1 %.

Применение гемцитабина в комбинации с карбоплатином при раке яичников

Нежелательные явления 3 степени тяжести

Гематологическая токсичность:

анемия - 22,3 %, нейтропения - 41,7 %, тромбоцитопения - 30,3 %, лейкопения - 48,0 %.

Негематологическая токсичность:

кровотечение - 1,8 %, фебрильная нейтропения - 1,1 %.

Нежелательные явления 4 степени тяжести

Гематологическая токсичность:

анемия - 5,1 %, нейтропения - 28,6 %, тромбоцитопения - 4,6 %, лейкопения - 5,1 %.

Негематологическая токсичность:

инфекция без нейтропении - 0,6 %.

Передозировка

Антидот для гемцитабина неизвестен. Клинически допустимая токсичность наблюдалась при введении однократных доз вплоть до 5,7 г/м² внутривенно в течение 30 минут каждые две недели. В случае подозрения на передозировку, пациент должен находиться под постоянным врачебным контролем, включая подсчет формулы крови. При необходимости пациенту проводят симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специфических исследований взаимодействий гемцитабина не проводилось.

Взаимодействие с другими видами терапии

Лучевая терапия

Сопутствующая лучевая терапия (одновременно с введением гемцитабина или с интервалом < 7 дней): токсичность лечения зависит от многих факторов, включая дозу гемцитабина и частоту его введения, дозу облучения, методику лучевой терапии, характер облучаемой ткани и ее объем. Было показано, что гемцитабин обладает

радиосенсибилизирующей активностью. В одном исследовании, где пациенты с немелкоклеточным раком легкого получали гемцитабин в дозе 1000 мг/м² на протяжении 6 последовательных недель в сочетании с терапевтическим облучением на область грудной клетки, была отмечена значительная токсичность в виде тяжелого и потенциально угрожающего жизни воспаления слизистой оболочки, главным образом эзофагита и пневмонита, особенно у пациентов с большим объемом облучаемых тканей (медиана объема облучаемой ткани 4795 см³). В последующих исследованиях было показано, что сочетание более низких доз гемцитабина и лучевой терапии лучше переносится пациентами и позволяет обеспечить предсказуемый профиль токсичности. Так, в одном из исследований II фазы пациентам с немелкоклеточным раком легкого проводилась лучевая терапия в дозе 60 Гр совместно с введением гемцитабина (600 мг/м² 4 раза) и цисплатина (80 мг/м² 2 раза) на протяжении 6 недель.

Последовательная лучевая терапия (перерыв > 7 дней): по существующим данным, введение гемцитабина более чем за 7 дней до начала лучевой терапии или более чем через 7 дней после ее завершения не сопровождается увеличением токсичности, за исключением поражения кожи, связанного с введением химиопрепарата после облучения. Лечение гемцитабином может быть начато после разрешения всех острых лучевых реакций, но не ранее чем через 7 дней после облучения.

Как при сопутствующем, так и при последовательном применении гемцитабина и лучевой терапии возможно лучевое поражение облучаемых тканей (напр., эзофагит, колит и пневмонит).

Другие виды взаимодействия

Из-за риска системных, возможно летальных осложнений, особенно у пациентов со сниженным иммунным статусом, не рекомендуется применять совместно с гемцитабином вакцину желтой лихорадки и другие живые аттенуированные вакцины.

Несовместимость

Нельзя смешивать гемцитабин с другими лекарственными препаратами и растворителями за исключением указанных в разделе «Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий».

Особые указания

Лечение гемцитабином можно проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии.

Увеличение длительности инфузии и частоты введения препарата приводит к увеличению токсичности.

Гематологическая токсичность

Гемцитабин может угнетать функцию костного мозга, что проявляется в виде лейкопении, тромбоцитопении и анемии.

Перед каждым введением гемцитабина необходимо контролировать количество тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов в крови. При признаках угнетения функции костного мозга, вызванного препаратом, необходимо приостановить лечение или скорректировать дозу.

Обычно подавление функции костного мозга носит кратковременный характер, не требует снижения дозы и редко приводит к необходимости прерывания лечения.

Показатели периферической крови могут продолжать ухудшаться после прерывания терапии гемцитабином. У пациентов с нарушенной функцией кроветворения лечение следует начинать с осторожностью. При применении гемцитабина в комбинации с другими противоопухолевыми химиопрепаратами необходимо учитывать риск кумулятивного подавления функции костного мозга.

Недостаточность функции печени и почек

Необходимо проводить регулярное обследование больного и оценку функции почек и печени (включая тесты).

У пациентов с печеночной недостаточностью или с нарушением функции почек гемцитабин следует применять с осторожностью ввиду отсутствия четких рекомендаций по дозированию препарата у пациентов этих групп.

Введение гемцитабина при метастазах в печени, гепатите и алкоголизме в анамнезе, а также при циррозе печени увеличивает риск развития печеночной недостаточности.

У пациентов, получающих гемцитабин, редко выявляют клинические симптомы гемолитико-уремического синдрома (ГУС). При появлении первых признаков микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстрое снижение концентрации гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение сывороточной концентрации билирубина, креатинина, азота мочевины или повышение активности лактатдегидрогеназы, гемцитабин должен быть отменен.

Даже при отмене терапии почечная недостаточность может оказаться необратимой, что потребует проведение гемодиализа.

Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии

Очень редко у пациентов, которые получали гемцитабин в режиме монотерапии или в составе комбинированной химиотерапии, наблюдался синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ) с потенциально серьезными последствиями. Наиболее часто у пациентов, получавших гемцитабин с проявлениями СЗОЛ, встречаются острое повышение артериального давления и судороги, также возможны головная боль, летаргия, спутанность сознания, слепота. Диагноз СЗОЛ подтверждается МРТ (магнитнорезонансной томографией). СЗОЛ обычно обратим в случае проведения

соответствующих терапевтических мер. Если во время терапии гемцитабином развивается СЗОЛ, необходимо отменить применение препарата и проводить поддерживающие мероприятия, включая контроль артериального давления и противосудорожную терапию.

Сердечно-сосудистые заболевания

В связи с риском развития сердечных и/или сосудистых нарушений, вызванных применением гемцитабина, лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе должно проводиться с особыми мерами предосторожности.

Синдром повышенной проницаемости капилляров

Очень редко у пациентов, получавших гемцитабин в качестве монотерапии или в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами, наблюдался синдром повышенной проницаемости капилляров. При его выявлении на ранних сроках и принятии адекватных мер, состояние обычно поддается коррекции, но были зарегистрированы и смертельные случаи. Это состояние характеризуется системным повышением проницаемости капилляров и переходом внутрисосудистой жидкости и белков в интерстициальное пространство. Клинические признаки включают в себя генерализованные отеки, увеличение массы тела, гипоальбуминемию, выраженное снижение артериального давления, острую почечную недостаточность и отек легких. Если во время терапии гемцитабином развивается синдром повышенной проницаемости капилляров, необходимо прекратить применение гемцитабина и проводить поддерживающую терапию. Синдром повышенной проницаемости капилляров может развиваться в поздних циклах химиотерапии, в литературе описывается его связь с острым респираторным дистресс-синдромом.

Заболевания легких

В ходе терапии гемцитабином выявляют связанные с введением препарата нарушения функции легких, в некоторых случаях тяжелой степени выраженности (такие как отек легких, интерстициальный пневмонит или острый респираторный дистресс-синдром). При развитии этих эффектов следует решить вопрос об отмене терапии гемцитабином и начать соответствующее лечение. Этиология этих эффектов неизвестна. При раннем проведении поддерживающих мероприятий возможно улучшение состояния.

Сопутствующая лучевая терапия

Риск кожных реакций возрастает при наличии лучевой терапии в анамнезе.

В зависимости от степени токсичности дозу препарата можно снижать ступенчато в ходе каждого цикла или с началом нового цикла лечения.

Фертильность

Во время лечения и в течение 6-и месяцев после окончания терапии гемцитабином следует использовать надежные методы контрацепции. В случае наступления беременности на

фоне лечения препаратом пациентке следует проинформировать об этом своего лечащего врача.

В исследованиях фертильности на самцах мышей показано, что применение гемцитабина вызывает гипосперматогенез. Мужчинам, получающим гемцитабин, рекомендуется прибегнуть к криоконсервации спермы до начала лечения в связи с риском бесплодия.

При лечении пациентов, находящихся на контролируемой натриевой диете, следует учитывать содержание натрия в препарате.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата

Неиспользованный лекарственный препарат, оставшийся после разведения, должен быть уничтожен в соответствии с действующими требованиями утилизации препаратов, принятой в данном стационаре.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Данные о влиянии терапии гемцитабином на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами отсутствуют, однако, некоторые побочные действия препарата, такие как повышенная сонливость, могут отрицательно влиять на способность выполнять такие действия. В период лечения гемцитабином необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 200 мг, 1000 мг, 1400 мг, 1500 мг

По 200 мг, 1000 мг, 1400 мг или 1500 мг действующего вещества (гемцитабина) помещают в прозрачные флаконы вместимостью от 10 мл до 100 мл из темного или бесцветного стекла, типа I, герметично закупоренные резиновой пробкой и обжатые алюминиевым колпачком типа «flip – off».

На флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

Условия хранения

При температуре не выше 25° С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат после истечения срока годности.

Производитель

АО «Фармасинтез-Норд», Россия.

Юридический адрес:

194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н

Тел: +7 (812) 240-45-15

Адрес производственной площадки:

г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «Фармасинтез-Норд», Россия,

194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н.

Тел: 8-800-100-1550,

www.pharmasyntez.com

Представитель компании

АО «Фармасинтез-Норд»



Н. Ю. Малых