

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения

Гемцитабин медак

Регистрационный номер: ЛП-000150

Торговое название препарата: Гемцитабин медак

Международное непатентованное название: гемцитабин (gemcitabine)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон с препаратом содержит:

Активное вещество:

Гемцитабина гидрохлорид (соответствует гемцитабину)	227,7 мг	1138,5 мг	1707,8 мг
--	----------	-----------	-----------

	200 мг	1000 мг	1500 мг
--	--------	---------	---------

Вспомогательные вещества:

Маннитол	200 мг	1000 мг	1500 мг
----------	--------	---------	---------

Натрия ацетата тригидрат	20,73 мг	103,5 мг	155,5 мг
--------------------------	----------	----------	----------

Натрия гидроксид		q.s.	
------------------	--	------	--

(для доведения pH до 2,7-3,3)

Кислота хлористоводородная		q.s.	
----------------------------	--	------	--

(для доведения pH до 2,7-3,3)

Описание

Белая или почти белая лиофилизированная масса или порошок.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит.

Код АТХ: L01BC05

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 (апоптоз).

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

Фармакокинетика.

Максимальная концентрация гемцитабина в плазме крови (от 3,2 мкг/мл до 45,5 мкг/мл) достигается через 5 минут после окончания инфузии. Концентрация исходного вещества в плазме крови, измеренная после введения дозы 1000 мг/м²/30 минут, была

более 5 мкг/мл в течение примерно 30 минут после окончания инфузии и более 0,4 мкг/мл в течение последующего часа.

Распределение

Объем распределения центрального компартмента составляет 12,4 л/м² у женщин и 17,5 л/м² у мужчин (вариабельность между субъектами составила 91,9 %). Объем распределения периферического компартмента составил 47,4 л/м² и не зависел от пола.

Связывание гемцитабина с белками плазмы незначительное.

Период полувыведения колеблется от 42 мин до 94 мин в зависимости от пола и возраста пациента. При соблюдении рекомендованного режима дозирования полное выведение гемцитабина происходит в течение 5 - 11 ч от начала инфузии. При введении один раз в неделю гемцитабин не накапливается в организме.

Метаболизм

В организме гемцитабин быстро метаболизируется под действием цитидиндезаминазы в печени, почках, крови и других тканях, в результате чего образуются гемцитабин моно-, ди- и трифосфаты (dFdCMP, dFdCDP и dFdCTP), из которых активными считаются dFdCDP и dFdCTP. Эти внутриклеточные метаболиты не обнаруживаются в плазме крови или моче. Основным метаболитом гемцитабина - 2'-дезоксидифторуридин (dFdU), не является активным, определяется в плазме крови и моче.

Выведение

Системный клиренс варьирует от 29,2 л/ч/м² до 92,2 л/ч/м², в зависимости от пола и возраста пациента (вариабельность между субъектами 52,2 %). Клиренс у женщин примерно на 25 % ниже, чем у мужчин; как у мужчин, так и у женщин скорость выведения снижается с возрастом.

При введении гемцитабина в рекомендованной дозе 1000 мг/м² в течение 30 минут, снижение значений клиренса у женщин и мужчин не обязательно требует снижения дозы препарата.

Менее 10 % введенной внутривенно дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Почечный клиренс составляет от 2 до 7 л/ч/м².

В течение недели после введения гемцитабина от 92 до 98 % от введенной дозы выводится из организма: 99 % с мочой, в основном, в виде 2'-дезоксидифторуридина, и 1 % с фекалиями.

Кинетика гемцитабина трифосфата (dFdCTP)

Данный метаболит обнаруживается в мононуклеарных клетках периферической крови, приводимые ниже данные касаются этих клеток.

При введении гемцитабина в дозах от 35 до 350 мг/м² поверхности тела путем 30-минутной внутривенной инфузии, величина равновесной концентрации dFdCTP возрастает пропорционально введенной дозе гемцитабина, достигая 0,4 - 5 мкг/мл.

При значениях концентрации гемцитабина в плазме крови более 5 мкг/мл дальнейшего повышения концентрации dFdCTP не происходит, что свидетельствует о насыщении процесса образования этого метаболита.

Период полувыведения dFdCTP в терминальной фазе составляет 0,7 - 12 ч.

Кинетика 2'-дезоксидифторуридина

Максимальные значения концентрации в плазме (через 3 - 15 минут после окончания 30-минутной инфузии препарата в дозе 1000 мг/м²): 28 - 52 мкг/мл. Концентрация при применении препарата один раз в неделю: 0,07 - 1,12 мкг/мл, без явных признаков накопления.

Процесс снижения концентрации dFdU в плазме крови имеет трехфазный характер, средний период полувыведения в заключительной фазе составляет 65 часов (диапазон 33 - 84 ч).

Степень образования dFdU из исходного вещества: 91 % - 98 %.

Средний объем распределения центрального компартмента: 18 л/м² (в диапазоне 11 -

22 л/м²).

Среднее стационарное значение объема распределения (V_c): 150 л/м² (в диапазоне 96 - 228 л/м²).

Препарат хорошо распределяется в тканях.

Среднее значение клиренса: 2,5 л/ч/м² (в диапазоне 1 - 4 л/ч/м²).

Выведение с мочой: полное.

Комбинированная терапия гемцитабином и паклитакселом

При совместном введении гемцитабина и паклитаксела фармакокинетика препаратов не изменяется.

Комбинированная терапия гемцитабином и карбоплатином

При совместном введении гемцитабина и карбоплатина фармакокинетика гемцитабина не изменяется.

Нарушение функции почек

Почечная недостаточность легкой или умеренной степени (клиренс креатинина 30 - 80 мл/мин) не оказывает существенного влияния на фармакокинетику гемцитабина.

Показания к применению

- Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак лёгкого в качестве терапии первой линии в комбинации с цисплатином, а также в 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, мочеточников, уретры).
- 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 платиносодержащих препаратов.
- Местнораспространенный или метастатический рак поджелудочной железы.
- Местнораспространенный или метастатический рак шейки матки.
- Рак желчевыводящих путей.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ,
- беременность и период кормления грудью,
- детский возраст до 18 лет (отсутствие достаточных данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью: При нарушении функции печени и/или почек, угнетении костномозгового кроветворения (в том числе на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии), сердечно-сосудистых заболеваниях в анамнезе, острых инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Адекватных исследований по применению гемцитабина у женщин во время беременности и кормления грудью не проводилось. Однако, исследования, проведенные на жи-

вотных, выявили тератогенное, эмбрио- и фетотоксическое действие. Применение гемцитабина противопоказано во время беременности.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли гемцитабин в грудное молоко, поэтому нельзя исключить возможное негативное влияние на ребенка. Грудное вскармливание следует прекратить в период применения гемцитабина.

Способ применения и дозы

Гемцитабин вводится внутривенно капельно в течение 30 минут.

Немелкоклеточный рак легкого (местнораспространенный или метастатический), первая линия терапии

Монотерапия: рекомендуемая доза препарата - 1000 мг/м² вводится внутривенно в течение 30 минут в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла. Возможно повторение 28-дневного цикла в зависимости от ответа пациента на терапию.

Доза препарата может быть уменьшена в каждом последующем цикле или в течение уже начатого цикла в зависимости от степени токсичности.

Комбинированная терапия с цисплатином: рекомендуемая доза препарата - 1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла или 1000 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла. Цисплатин вводится в дозе 70 - 100 мг/м² в 1-й день цикла на фоне водной нагрузки после инфузии гемцитабина.

Комбинированная терапия с карбоплатином: рекомендуемая доза препарата - 1000 мг/м² или 1200 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. Карбоплатин вводится в дозе AUC (площадь под кривой "концентрация-время") 5,0 мг/мл*мин в 1-й день цикла после инфузии гемцитабина.

Рак молочной железы (нерезектабельный, местнорецидивирующий или метастатический)

Комбинированная терапия: в качестве терапии 1-й линии при прогрессировании заболевания после неoadьювантной и/или адьювантной терапии, включающей антрациклины, при отсутствии противопоказаний к ним: рекомендуемая доза препарата - 1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни в сочетании с паклитакселом в дозе 175 мг/м², который вводится в 1-й день каждого 21-дневного цикла внутривенно капельно примерно в течение 3 ч перед введением гемцитабина.

Доза препарата может быть уменьшена в каждом последующем цикле или в течение уже начатого цикла в зависимости от степени токсичности.

Перед началом комбинированной терапии (гемцитабин + паклитаксел) абсолютное число гранулоцитов в крови у пациента должно быть не менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$.

Уротелиальный рак (местнораспространенный или метастатический) мочевого пузыря, почечной лоханки, мочеточников, уретры

Монотерапия: рекомендуемая доза препарата - 1250 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла.

Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата - 1000 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни в сочетании с цисплатином, который вводится в дозе 70 мг/м² сразу после инфузии гемцитабина в 1-й или во 2-й день каждого 28-дневного цикла. Возможно повторение 28-дневного цикла в зависимости от ответа на терапию.

Доза препарата может быть уменьшена в каждом последующем цикле или в течение уже начатого цикла в зависимости от степени токсичности.

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

Эпителиальный рак яичников (местнораспространенный или метастатический)

Монотерапия: рекомендуемая доза препарата - 800-1250 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла.

Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата - 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни в сочетании с карбоплатином в дозе АUC 4,0 мг/мл*мин, который вводится сразу после инфузии гемцитабина в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

Доза препарата может быть уменьшена в каждом последующем цикле или в течение уже начатого цикла в зависимости от степени токсичности.

Рак поджелудочной железы (местнораспространенный или метастатический)

Монотерапия: рекомендуемая доза препарата - 1000 мг/м² 1 раз в неделю в течение 7 недель с последующим недельным перерывом. Затем препарат вводится в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла.

Последующие циклы должны состоять из однократных еженедельных введений последовательно в течение 3 из 4 недель. Доза препарата может быть уменьшена в каждом последующем цикле или в течение уже начатого цикла в зависимости от степени токсичности.

Рак шейки матки (местнораспространенный или метастатический)

Комбинированная терапия:

При местнораспространенном раке при последовательной химиолучевой терапии (неoadъювантно) и при метастатическом раке гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. Цисплатин вводится в дозе 70 мг/м² после введения гемцитабина в 1-й день цикла на фоне гипергидратации.

При местнораспространенном раке при последовательной химиолучевой гемцитабин вводится 1 раз в неделю за 1-2 ч до начала лучевой терапии в дозе 1250 мг/м², непосредственно после введения цисплатина в дозе 40 мг/м².

Рак желчевыводящих путей

Комбинированная терапия с цисплатином: цисплатин вводится в дозе 70 мг/м² в 1-й день цикла на фоне гипергидратации с последующим введением гемцитабина. Гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м² в 1-й и 8-й день каждого 21-дневного цикла.

Коррекция дозы препарата в связи с явлениями гематологической токсичности

Начало цикла лечения

Независимо от показаний, перед каждым введением препарата необходимо оценивать число тромбоцитов и гранулоцитов в крови.

Условием начала лечения является абсолютное количество нейтрофилов не менее 1,5*10⁹/л и количество тромбоцитов не менее 100*10⁹/л.

В случае развития гематологической токсичности во время проведения цикла терапии доза гемцитабина может быть уменьшена, либо её введение отложено в соответствии со следующими рекомендациями:

Коррекция дозы гемцитабина, применяемого в монотерапии или в комбинации с цисплатином при лечении рака мочевого пузыря, немелкоклеточного рака легкого и рака поджелудочной железы		
Абсолютное количество нейтрофилов (в 1 л)	Количество тромбоцитов (в 1 л)	% от стандартной дозы
> 1*10 ⁹ и	> 100*10 ⁹	100
0,5*10 ⁹ - 1*10 ⁹ или	50*10 ⁹ - 100*10 ⁹	75
< 0,5*10 ⁹ или	< 50*10 ⁹	Отложить введение*

*При увеличении количества нейтрофилов до 0,5*10⁹/л и тромбоцитов до 50*10⁹/л введение гемцитабина может быть продолжено в рамках цикла.

Коррекция дозы гемцитабина, применяемого в комбинации с паклитакселом при лечении рака молочной железы		
Абсолютное количество нейтрофилов (в 1 л)	Количество тромбоцитов (в 1 л)	% от стандартной дозы

$\geq 1,2 \cdot 10^9$ и	$> 75 \cdot 10^9$	100
$1 \cdot 10^9 - < 1,2 \cdot 10^9$ или	$50 \cdot 10^9 - 75 \cdot 10^9$	75
$0,7 \cdot 10^9 - < 1 \cdot 10^9$ и	$\geq 50 \cdot 10^9$	50
$< 0,7 \cdot 10^9$ или	$< 50 \cdot 10^9$	Отложить введение*

*Лечение в рамках цикла не возобновляется. Очередное введение гемцитабина проводится в 1-й день очередного цикла при восстановлении количества нейтрофилов как минимум до $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов до $100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Коррекция дозы гемцитабина, применяемого в комбинации с карбоплатином при лечении рака яичников		
Абсолютное количество нейтрофилов (в 1 л)	Количество тромбоцитов (в 1 л)	% от стандартной дозы
$> 1,5 \cdot 10^9$ и	$\geq 100 \cdot 10^9$	100
$1 \cdot 10^9 - 1,5 \cdot 10^9$ или	$75 \cdot 10^9 - 100 \cdot 10^9$	50
$< 1 \cdot 10^9$ или	$< 75 \cdot 10^9$	Отмена введения*

*Лечение в рамках цикла не возобновляется. Очередное введение гемцитабина проводится в 1 день очередного цикла при достижении количества нейтрофилов как минимум до $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов до $100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Доза гемцитабина на очередном цикле должна быть уменьшена на 25 % при всех показаниях в случаях, если при предыдущем цикле наблюдалось:

- снижение абсолютного числа нейтрофилов $< 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, продолжающееся более 5 дней,
- снижение абсолютного числа нейтрофилов $< 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$, продолжающееся более 3 дней,
- фебрильная нейтропения,
- снижение числа тромбоцитов $< 25 \cdot 10^9/\text{л}$,
- цикл был отложен более чем на 1 неделю из-за гематологической токсичности.

Коррекция дозы препарата в связи с явлениями негематологической токсичности

Для выявления негематологической токсичности должны проводиться периодический физикальный осмотр и контроль функций печени и почек. Доза препарата может быть уменьшена в каждом последующем цикле или в течение уже начатого цикла в зависимости от степени проявления токсичности препаратов, назначенных пациенту. В случае тяжелой (3 или 4 степень) негематологической токсичности, за исключением случаев тошноты/рвоты, терапию гемцитабином следует приостановить или снизить величину дозы в зависимости от решения лечащего врача. Решение о возобновлении лечения принимает врач.

Способ введения

Инфузионное введение гемцитабина обычно хорошо переносится пациентами и может проводиться в амбулаторных условиях. В случае экстравазации инфузию прекращают и возобновляют введение препарата в другую вену. После введения гемцитабина пациент должен наблюдаться в течение некоторого времени.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени и почек: применять гемцитабин у пациентов с печёночной недостаточностью или с нарушенной функцией почек следует с осторожностью, так как достаточных данных по применению препарата у этой категории пациентов нет. Почечная недостаточность умеренной или средней тяжести (скорость клубочковой фильтрации от 30 мл/мин до 80 мл/мин) не оказывает заметного влияния на фармакокинетику гемцитабина.

Пожилые пациенты (> 65 лет): гемцитабин хорошо переносится пациентами старше 65 лет. Специфические рекомендации по изменению дозы препарата для данной популяции отсутствуют.

Дети (< 18 лет): гемцитабин не рекомендуется назначать детям в возрасте до 18 лет в связи с недостаточной информацией по безопасности и эффективности препарата в данной популяции.

Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий

В качестве растворителя используется только 0,9 % раствор натрия хлорида без консервантов.

Для приготовления раствора препарата во флакон медленно вводят необходимое количество 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций (не менее количества, указанного в таблице ниже) и аккуратно встряхивают флакон до полного растворения содержимого.

Дозировка препарата во флаконе	Необходимый объем 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций	Объем восстановленного раствора	Концентрация гемцитабина в растворе
200 мг	5 мл	5,26 мл	38 мг/мл
1000 мг	25 мл	26,3 мл	38 мг/мл
1500 мг	37,5 мл	39,5 мл	38 мг/мл

Полученный раствор должен быть прозрачным.

Максимальная концентрация восстановленного раствора гемцитабина не должна превышать 38 мг/мл, так как при более высоких концентрациях возможно неполное растворение препарата.

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

Перед парентеральным введением раствора препарата следует убедиться в отсутствии в нем нерастворенных частиц и изменения цвета раствора.

Приготовленный раствор препарата предназначен только для однократного применения.

Весь неиспользованный препарат должен быть утилизирован.

Побочное действие

Наиболее часто регистрируемые побочные действия, связанные с приемом гемцитабина: тошнота с рвотой или без, повышение активности "печеночных" трансаминаз (аспартатаминотрансферазы/ аланинаминотрансферазы (АСТ/АЛТ)) и щелочной фосфатазы, наблюдаемые примерно у 60 % пациентов; протеинурия и гематурия примерно у 50 % пациентов; затрудненное дыхание у 10 - 40 % пациентов (наиболее часто встречается у больных раком легких); аллергическая сыпь на коже примерно у 25 % пациентов, которая вызывает зуд у 10 % пациентов.

Частота и степень проявления побочных реакций зависят от дозировки препарата, скорости введения и промежутков времени между дозами. Снижение дозы требуется при развитии таких явлений, как снижение количества тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов.

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* (*от* $\geq 1/100$ *до* $< 1/10$); *нечасто* (*от* $\geq 1/1000$ *до* $< 1/100$); *редко* (*от* $\geq 1/10000$ *до* $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$).

Инфекции и инвазии

Часто: инфекции;

Нечасто: сепсис.

Со стороны органов кроветворения

Очень часто: лейкопения (нейтропения 3-й степени 19,3 %, 4-й степени 6 %), миелосупрессия (обычно легкой или умеренной степени, проявляется главным образом изменением концентрации гранулоцитов), тромбоцитопения, анемия;

Часто: фебрильная нейтропения;

Нечасто: тромботическая микроангиопатия;

Очень редко: тромбоцитоз.

Со стороны иммунной системы

Очень редко: анафилактическая реакция.

Со стороны системы пищеварения

Очень часто: тошнота, рвота, повышение активности "печеночных" трансаминаз (АСТ, АЛТ), щелочной фосфатазы;

Часто: анорексия, диарея, запор, стоматит и язвы слизистой оболочки полости рта, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови;

Нечасто: токсическое поражение печени, включая печеночную недостаточность с летальным исходом;

Редко: повышение активности гамма-глутамилтрансферазы;

Очень редко: ишемический колит.

Со стороны мочевыделительной системы

Очень часто: гематурия и протеинурия легкой степени;

Нечасто: острая почечная недостаточность, гемолитико-уремический синдром.

Со стороны кожи и кожных придатков

Очень часто: кожные аллергические высыпания, сопровождающиеся зудом, алопеция;

Часто: кожный зуд, повышенная потливость;

Редко: реакции со стороны кожи тяжелой степени выраженности, включая десквамацию и буллезные высыпания, изъязвления, образование пузырей и язв, шелушение кожи;

Очень редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны дыхательной системы

Очень часто: одышка (как правило в легкой форме, быстро исчезающая без специфического лечения);

Часто: кашель, ринит;

Нечасто: бронхоспазм (как правило, легкой степени выраженности и носит преходящий характер, но необходимо проведение парентерального лечения), интерстициальный пневмонит;

Редко: отек легкого, острый респираторный дистресс-синдром.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Нечасто: аритмия (в основном суправентрикулярная), сердечная недостаточность;

Редко: снижение артериального давления, инфаркт миокарда, клинические признаки периферического васкулита, гангрена;

Очень редко: синдром повышенной проницаемости капилляров.

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль, сонливость, бессонница;

Нечасто: инсульт;

Очень редко: синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ).

Со стороны костно-мышечной системы

Часто: боль в спине, миалгия.

Прочие

Очень часто: чувство недомогания, гриппоподобные симптомы, головная боль, миалгия, анорексия; кашель, ринит, обильное потоотделение, расстройство сна; отеки/периферические отеки, включая отеки лица (отечность как правило проходит после прекращения лечения);

Часто: повышение температуры тела, озноб, астения;

Редко: реакции в месте введения, повышение токсичности при проведении лучевой терапии, реактивация лучевых ожогов;

Комбинированная терапия с паклитакселом при раке молочной железы

Частота выявления гематологической токсичности 3-й или 4-ой степени, особенно, нейтропении, возрастает при применении гемцитабина в комбинации с паклитакселом. Однако увеличение количества данных побочных реакций не связано с повышением частоты инфекционных заболеваний или геморрагических осложнений. Утомляемость и фебрильная нейтропения чаще наблюдаются при применении гемцитабина в комбинации с паклитакселом. Утомляемость не связана с анемией и проходит после первого цикла лечения.

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 продолжительностью 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 %.

Комбинированная терапия 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 %.

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

Симптомы: миелодепрессия, парестезия, выраженная кожная сыпь.

При введении гемцитабина в дозах до 5700 мг/м² внутривенно капельно за 30 минут каж-

дые 2 недели признаков передозировки не наблюдалось.

Антидот для гемцитабина неизвестен.

При подозрении на передозировку гемцитабина следует контролировать степень цитопении и при необходимости назначить симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специфических исследований взаимодействий гемцитабина не проводилось.

Лучевая терапия

Сопутствующая лучевая терапия (одновременно с введением гемцитабина или с интервалом < 7 дней до начала лечения): токсичность лечения зависит от многих факторов, включая дозу гемцитабина и частоту его введения, дозу облучения, метод 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 характеризуется предсказуемым профилем 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 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 через 7 дней после облучения или после разрешения всех острых лучевых реакций.

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

При одновременном применении гемцитабина с живыми вирусными вакцинами возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его побочных/неблагоприятных эффектов и/или снижение выработки антител в организме больного в ответ на введение вакцины. Поэтому из-за риска системных, возможно летальных осложнений, особенно у пациентов со сниженным иммунным статусом, интервал между применением гемцитабина и таких вакцин должен быть не менее 3 месяцев или более (до 12 месяцев) в зависимости от иммунного статуса пациента.

Несовместимость

Исследования совместимости гемцитабина не проводились.

Нельзя смешивать гемцитабин с другими лекарственными препаратами.

Особые указания

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

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.

При применении гемцитабина в комбинации с другими противоопухолевыми химиопрепаратами необходимо учитывать риск кумулятивного подавления функции костного мозга.

Недостаточность функции печени

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

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

Живые вакцины

Интервал между применением гемцитабина и живых вирусных вакцин должен быть не менее 3 месяцев или более (до 12 месяцев) в зависимости от иммунного статуса пациента.

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, апатия, спутанность сознания, слепота. Диагноз СЗОЛ подтверждается МРТ (магнитно-резонансной томографией). СЗОЛ обычно обратим в случае проведения соответствующих терапевтических мер. Если во время терапии гемцитабином развивается СЗОЛ, применение препарата необходимо полностью прекратить и проводить поддерживающую терапию, включающую 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 повышением проницаемости сосудов 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 респираторным дистресс-синдромом у взрослых.

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. Этиология этих эффектов неизвестна. При раннем проведении поддерживающих мероприятий возможно улучшение состояния.

Увеличение длительности инфузии и частоты введений приводит к увеличению токсичности.

Заболевания почек

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.

Сопутствующая радиотерапия

Риск кожных реакций возрастает при наличии лучевой терапии в анамнезе.

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

Фертильность

Во время лечения и в течение 6-и месяцев после окончания терапии гемцитабином следует использовать надежные методы контрацепции. Женщинам детородного возраста необходимо избегать наступления беременности. В случае наступления беременности на фоне приема препарата 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.

Пациенты, находящиеся на натриевой диете

При лечении пациентов, находящихся на контролируемой натриевой диете, следует учитывать содержание в препарате натрия в следующих количествах:

флакон 200 мг Гемцитабина медак содержит 3,5 мг (< 1 ммоль) натрия,
флакон 1000 мг Гемцитабина медак содержит 17,5 мг (< 1 ммоль) натрия,
флакон 1500 мг Гемцитабина медак содержит 26,3 мг (< 1 ммоль) натрия.

Влияние на способность управлять транспортным средством и работать с 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 раствора для инфузий.

По 200 мг, 1000 мг или 1500 мг гемцитабина во флаконе из бесцветного стекла (тип I, Е.Ф.), укупоренном пробкой из хлорбутиловой резины и обжатом алюминиевым колпачком с полимерной защитной крышечкой. На флакон наклеивается этикетка.

Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

медак ГмбХ,

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы:

Онкотек Фарма Продакшн ГмбХ

Ам Фармапарк, 06861 Дессау-Росслау, Германия

(Am Pharmapark 06861 Dessau-Rosslau, Germany)

Производитель, осуществляющий вторичную упаковку и выпускающий контроль качества:

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия (Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Претензии от потребителей и рекламации по качеству препарата направлять по адресу:

Представитель производителя в РФ

ООО «Тируфарм»

125424 Москва, Сходненский тупик, д. 4

Телефон/факс: (495) 971-3291