МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ГЕМЦИТАБИН

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Гемцитабин.

Международное непатентованное или группировочное наименование: Гемцитабин.

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

Состав

Состав на один флакон

Состав на один флакон 10 мл:

Действующее вещество: гемцитабин (в виде гемцитабина гидрохлорида – 228 мг) – 200 мг;

Вспомогательные вещества: маннитол, натрия ацетат (в виде натрия ацетата тригидрата), хлористоводородной кислоты раствор 1 М.

Состав на один флакон 50 мл:

Действующее вещество: гемцитабин (в виде гемцитабина гидрохлорида – 1140 мг) – 1000 мг;

Вспомогательные вещества: маннитол, натрия ацетат (в виде натрия ацетата тригидрата), хлористоводородной кислоты раствор 1 М.

Описание: белый или почти белый порошок в виде слоя или отдельных агрегатов или легкосыпучий порошок.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – антиметаболит.

Код АТХ: L01BC05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гемцитабин представляет собой антиметаболит пиримидина. Препарат проявляет фазоспецифичность, действуя на клетки в S фазе (фаза синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты, ДНК), и при определенных обстоятельствах блокирует развитие клеток на границе фаз G_1/S.

Гемцитабин метаболизируется внутри клетки под действием нуклеозидкиназы с образованием активных дифосфатных и трифосфатных нуклеозидов. Цитотоксическое действие гемцитабина проявляется за счет ингибирования синтеза ДНК с помощью двух механизмов действия посредством дифосфатных и трифосфатных нуклеозидов. Дифосфатные нуклеозиды ингибируют рибонуклеотидредуктазу, которая действует в качестве единственного катализатора реакций, приводящих к образованию

128830

дезоксинуклеозидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК. Ингибирование данного фермента посредством дифосфатных нуклеозидов снижает концентрацию дезоксинуклеозидов в целом и дезоксинуклеозидтрифосфатов в частности. Трифосфатные нуклеозиды активно конкурируют с дезоксинуклеозидтрифосфатами за встраивание в молекулы ДНК.

Аналогичным образом небольшое количество гемцитабина может также встраиваться в молекулы рибонуклеиновой кислоты, РНК. Таким образом, сниженная внутриклеточная концентрация дезоксинуклеозидтрифосфатов усиливает встраивание трифосфатных нуклеозидов в ДНК. ДНК-полимераза эпсилон не обладает способностью выводить гемцитабин и выполнять репарацию растущих цепей ДНК. После того, как гемцитабин встраивается в ДНК, в растущие цепи ДНК добавляется еще один нуклеотид. После такого добавления происходит почти полное ингибирование дальнейшего синтеза ДНК (маскированная терминация цепи). После встраивания в ДНК гемцитабин, по-видимому, стимулирует запрограммированный процесс гибели клеток, известный как апоптоз.

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/м^2 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/м^2 у женщин и 17,5 л/м^2 у мужчин (межвидовая вариабельность была равна 91,9%). Объем распределения в других тканях составлял 47,4 л/м^2 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'- дезокси-2', 2'-дифторуридин, не активен и не определяется в плазме и моче.

128830

Выведение

Системный клиренс находился в пределах от 29,2 л/ч/м^2 до 92,2 л/ч/м^2 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/м^2 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 неизмененном виде.

Почечный клиренс составлял от 2 до 7 л/ч/м^2.

В течение недели после введения препарата выводится от 92 до 98% 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/м^2 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'-дезокси-2', 2'-дифторуридина

Максимальная концентрация в плазме (через 3-15 минут после окончания 30-минутной инфузии, 1000 мг/м^2) 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'-дезокси-2', 2'-дифторуридина из исходного вещества: от 91 до 98%.

Средний объем распределения в крови: 18 л/м^2 (диапазон от 11 до 22 л/м^2).

Средний объем распределения в равновесном состоянии: 150 л/м^2 (диапазон от 96 до 228 л/м^2).

Распределение в тканях: обширное.

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

Полностью выводится почками.

Комбинированная терапия гемцитабином и паклитакселом

Республика Беларусь * Республиканское унитарное производственное предприятие «Белмедпрепараты» * г. Минск ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ

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 монотерапии у пожилых пациентов с функциональным статусом, равным 2.
- Нерезектабельный, местнорецидивирующий или метастатический рак молочной железы в составе комбинированной терапии с паклитакселом после проведения неоадъювантной 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, угнетении костномозгового кроветворения (в том числе на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии), у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в том числе в анамнезе).

128830

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Отсутствуют достаточные данные о применении гемцитабина у беременных женщин. В исследованиях на животных была показана репродуктивная токсичность. Опираясь на данные доклинических исследований и механизм действия гемцитабина, препарат не рекомендовано применять в течение беременности, за исключением особой необходимости. Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения гемцитабином и незамедлительно предупреждать своего лечащего врача в случае наступления беременности.

Период грудного вскармливания

Данных о возможности проникновения гемцитабина в грудное молоко нет. Также неизвестно, какие нежелательные реакции может вызвать препарат при попадании в организм ребенка с молоком матери. Грудное вскармливание должно быть прекращено во время лечения гемцитабином.

Влияние на репродуктивность

В испытаниях у самцов мышей введение гемцитабина вызывало гипосперматогенез. По этой причине, мужчинам, получающим лечение гемцитабином, необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время терапии и в течение 6 месяцев после прекращения терапии. Также пациентам рекомендуется обращение за дополнительной консультацией по криоконсервации спермы до начала лечения, поскольку существует вероятность бесплодия из-за лечения гемцитабином.

Способ применения и дозы

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

Гемцитабин вводится внутривенно капельно в течение 30 минут.

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.

Немелкоклеточный рак легкого (местнораспространенный или метастатический) первая линия терапии

Монотерапия: рекомендованная доза препарата – 1000 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Комбинированная терапия с цисплатином: рекомендованная доза препарата – 1250 мг/м^2 в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла или 1000 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни каждого

128830

Республика Беларусь ... «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ» ... г. Минск ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ

28-дневного цикла. Цисплатин вводится в дозе 70 мг/м^2 в 1 день цикла после инфузии гемцитабина на фоне гипергидратации.

Комбинированная терапия с карбоплатином: рекомендованная доза препарата – 1000 мг/м^2 или 1200 мг/м^2 в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла.

Карбоплатин вводится из расчета AUC (площадь под кривой «концентрация-время») 5,0 мг/мл/мин в 1 день цикла после инфузии гемцитабина.

Рак молочной железы (нерезектабельный, местнорецидивирующий или метастатический)

Комбинированная терапия с паклитакселом: в качестве терапии первой линии при прогрессировании заболевания после неоадъювантной и/или адъювантной терапии, включающей антрациклины, при отсутствии противопоказаний к ним. Паклитаксел вводится в дозе 175 мг/м^2 внутривенно капельно в течение 3 часов в 1 день 21-дневного цикла с последующим введением гемцитабина. Рекомендованная доза препарата – 1250 мг/м^2 в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла.

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

Уротелиальный рак (рак мочевого пузыря (местнораспространенный, метастатический и поверхностный), почечной лоханки, мочеточника, мочеиспускательного канала)

Монотерапия: рекомендованная доза препарата – 1250 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Комбинированная терапия с цисплатином: рекомендованная доза препарата – 1000 мг/м^2 в 1,8 и 15 дни в сочетании с цисплатином, который вводится в дозе 70 мг/м^2 сразу после инфузии гемцитабина в 1 или во 2 день каждого 28-дневного цикла. Клинические исследования показали, что при дозе цисплатина 100 мг/м^2 наблюдается более выраженная миелосупрессия.

Эпителиальный рак яичников (местнораспространенный или метастатический, резистентный к производным платины)

Монотерапия: рекомендованная доза препарата – 800-1250 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Комбинированная терапия с карбоплатином: рекомендованная доза препарата – 1000 мг/м^2 в 1 и 8 день в сочетании с карбоплатином из расчета AUC 4,0 мг/мл/мин, который вводится сразу после инфузии гемцитабина в 1 день каждого 21-дневного цикла.

Рак поджелудочной железы (местнораспространенный или метастатический, в т.ч. резистентный к терапии фторурацилом)

Республиканское унитарное производственное предприятие «Белмедпрепараты» г. Минск
ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ
12-8830

Монотерапия: рекомендованная доза препарата – 1000 мг/м^2 один раз в неделю в течение 7 недель с последующим недельным перерывом. Затем препарат вводится в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Рак шейки матки (местнораспространенный или метастатический)

Комбинированная терапия с цисплатином: при местнораспространенном раке при последовательной химиолучевой терапии (неоадъювантно) и при метастатическом раке цисплатин вводится в дозе 70 мг/м^2 в 1 день цикла на фоне гипергидратации с последующим введением гемцитабина. Гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м^2 в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла.

При местнораспространенном раке при одновременной химиолучевой терапии цисплатин вводится в дозе 40 мг/м^2 с последующим (непосредственно после введения цисплатина) введением гемцитабина. Гемцитабин вводится 1 раз в неделю за 1-2 часа до начала лучевой терапии в дозе 125 мг/м^2.

Рак желчевыводящих путей

Комбинированная терапия с цисплатином: цисплатин вводится в дозе 70 мг/м^2 в 1 день цикла на фоне гипергидратации с последующим введением гемцитабина. Гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м^2 в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла.

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 х 10^9/л, а число тромбоцитов не достигнет показателя 50 х 10^9/л.

Б. Коррекция дозы гемцитабина в рамках цикла при раке молочной железы в комбинации с паклитакселом

Абсолютное количество гранулоцитов (×10^9/л)		Количество тромбоцитов (×10^9/л)	% от предыдущей дозы
≥1,2	и	>75	100

128830

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 х 10^9/л, а число тромбоцитов достигнет показателя 100 х 10^9/л.

В.

Коррекция дозы гемцитабина в рамках цикла при раке яичников в комбинации с карбоплатином			
Абсолютное количество гранулоцитов (×10^9/л)		Количество тромбоцитов (×10^9/л)	% от предыдущей дозы
>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 х 10^9/л, а число тромбоцитов достигнет показателя 100 х 10^9/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 <500х10^6/л в течение более 5 дней;
- абсолютное число гранулоцитов <100х10^6/л в течение более 3 дней;
- фебрильная нейтропения;
- число тромбоцитов <25х10^9/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 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 разрешиться.

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)

Республика Беларусь * Республиканское унитарное производственное предприятие «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ» * г. Минск
ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ

128830

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

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

Для приготовления раствора содержимое флакона 200 мг растворяют не менее, чем 5 мл, и 1 г – в не менее, чем 25 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Каждый флакон аккуратно взбалтывают до полного растворения лиофилизата. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Максимальная концентрация гемцитабина не должна превышать 40 мг/мл. Растворы, приготовленные с концентрацией выше, чем 40 мг/мл, могут сопровождаться неполным растворением.

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.

Перед парентеральным введением необходимо визуально контролировать приготовленный раствор на наличие механических примесей и изменение цвета.

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.

Республиканское унитарное производственное предприятие «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ» г. Минск Республика Беларусь ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ

128830

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

Данные клинических исследований

Нежелательные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: *очень часто (≥10%); часто (≥1%, <10%); нечасто (≥0,1%, <1%); редко (≥0,01%, <0,1%); очень редко (<0,01%); частота неизвестна (не может быть определена на основании имеющихся данных).*

Инфекции и инвазии

Часто – инфекции; частота неизвестна – сепсис.

Нарушения со стороны 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 метаболизма 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.

Желудочно-кишечные нарушения

Республиканское унитарное предприятие «Белмедпрепараты» г. Минск Республика Беларусь ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ

128830

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; частота неизвестна – псевдоцеллюлит.

Нарушения мышечной, скелетной 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 нарушения и реакции 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, интоксикации 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

Республиканское унитарное предприятие «Белмедпрепараты» филиал Субъект обращения лекарственных средств и медицинских изделий
ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ
г. Минск

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%.

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%.

Республика Беларусь Республиканское унитарное производственное предприятие «Белмедпрепараты» г. Минск
ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ

Негематологическая токсичность:

инфекция без нейтропении – 0,6%.

Передозировка

Антидот гемцитабина отсутствует. При внутривенном введении в течение 30 минут доз, превышающих 5700 мг/м^2 каждые две недели, проявлялась клинически допустимая токсичность. В случае подозреваемой передозировки пациент должен находиться под постоянным врачебным контролем, включающим подсчет формулы крови. При необходимости проводится поддерживающая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Лучевая терапия

Сопутствующая (одновременно или с интервалом ≤7 дней) – токсичность, связанная с мультимодальной терапией зависит от следующих факторов: доза гемцитабина, частота назначения гемцитабина, доза радиации, техника планирования лучевой терапии, орган-мишень и целевой объем облучения. В доклинических и клинических исследованиях показано, что гемцитабин обладает радиосенсибилизирующим действием. В клиническом исследовании, где гемцитабин назначался в течение 6 недель подряд одновременно с лучевой терапией грудной клетки пациентам с НМРЛ, была показана токсичность, проявляющаяся в виде острых, потенциально опасных для жизни мукозитов, в частности, эзофагит и пневмония, особенно у пациентов с большим объемом облучения (средний объем 4795 см^3). В последующих исследованиях НМРЛ было установлено, что гемцитабин в меньших дозах может применяться совместно с лучевой терапией. Облучение грудной клетки в дозе 66 Грей проводилось совместно с назначением гемцитабина (600 мг/м^2 4 раза) и цисплатином (80 мг/м^2 дважды) в течение 6 недель. На сегодня не подобран оптимальный режим гемцитабина для безопасного совместного применения с терапевтическими дозами лучевой терапии для всех видов опухоли.

Раздельная (интервал >7 дней) – не установлено повышенной токсичности при назначении гемцитабина с интервалом более 7 дней до или после лучевой терапии, кроме самого эффекта от облучения. Применение гемцитабина можно начинать после исчезновения острых нежелательных реакций от лучевой терапии или, как минимум спустя неделю после лучевой терапии.

Радиационное повреждение органов-мишеней (например, эзофагиты, колиты и пневмония) имело место как при сопутствующем применении гемцитабина, так и при раздельной лучевой терапии.

Другие

Республика Беларусь Республиканское унитарное производственное предприятие «Белмедпрепараты» г. Минск ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ

128830

Пациентам, получающим лечение гемцитабином, не рекомендуется вакцинация против желтой лихорадки или введение других живых ослабленных вакцин по причине риска системных, с вероятностью летального исхода, заболеваний (особенно у иммуносупрессивнных пациентов).

Особые указания

Увеличение продолжительности инфузии и повышенная частота введения препарата могут привести к повышению токсичности.

Гематологическая токсичность

Гемцитабин может подавлять функцию костного мозга, что проявляется лейкопенией, тромбоцитопенией или анемией. Перед каждым введением гемцитабина необходимо контролировать количество тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов в крови у пациентов, получающих терапию препаратом Гемцитабин. При признаках угнетения функции костного мозга, вызванного препаратом, необходимо приостановить лечение или скорректировать дозу. Миелосупрессия кратковременна, как правило, не приводит к уменьшению дозы и редко приводит к отмене терапии.

Число клеток периферической крови может продолжать уменьшаться после прекращения применения гемцитабина. У пациентов с нарушением функции костного мозга терапию следует начинать с осторожностью. При одновременном применении гемцитабина с другой химиотерапией, как и при применении других видов цитотоксической терапии, необходимо учитывать риск кумулятивной супрессии функции костного мозга.

Нарушение функции почек и печени

Следует с осторожностью применять гемцитабин у пациентов с нарушением функции печени или почек, так как полученных в ходе клинических исследований данных недостаточно для предоставления четких рекомендаций относительно коррекции дозы у данной популяции пациентов.

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

Необходимо регулярно проводить лабораторные исследования для оценки функции почек и печени.

Сопутствующая лучевая терапия

Сопутствующая лучевая терапия (проводимая одновременно или с разницей в ≤7 дней): наблюдались случаи развития токсичности.

Живые вакцины

Вакцину против желтой лихорадки и другие живые аттенуированные вакцины не рекомендуется применять у пациентов, получающих терапию гемцитабином.

Республиканское унитарное производственное предприятие «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ» г. Минск Республика Беларусь
ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ

Синдром обратимой задней энцефалопатии

У пациентов, получавших гемцитабин в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами, отмечались случаи развития синдрома обратимой задней энцефалопатии с потенциально тяжелыми последствиями. У большинства пациентов с синдромом обратимой задней энцефалопатии наблюдались острая артериальная гипертензия и судорожная активность, но могли присутствовать и другие симптомы, например, головная боль, вялость, спутанность сознания и слепота. Диагноз подтверждается посредством проведения магнитно-резонансной томографии. Синдром обратимой задней энцефалопатии обычно был обратимым при применении соответствующих поддерживающих мер. Если в ходе лечения развивается синдром обратимой задней энцефалопатии, применение гемцитабина следует окончательно прекратить и принять поддерживающие меры, в том числе контроль артериального давления и противосудорожную терапию.

Сердечно-сосудистая система

Из-за риска нарушений со стороны сердца и (или) сосудов при применении гемцитабина особую осторожность следует проявлять при лечении пациентов с сердечно-сосудистыми явлениями в анамнезе.

Синдром повышенной проницаемости капилляров

Синдром повышенной проницаемости капилляров наблюдался у пациентов, получавших гемцитабин в монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Данное состояние обычно поддается лечению в случае распознавания на ранней стадии и проведения соответствующего лечения, но отмечались и летальные исходы. Состояние заключается в системном повышении проницаемости капилляров, при котором жидкости и белки из внутрисосудистого пространства проникают в интерстиций. Клинические признаки включают генерализованный отек, повышение массы тела, гипоальбуминемию, тяжелую артериальную гипотензию, острую почечную недостаточность и отек легкого. В случае развития синдрома повышенной проницаемости капилляров в ходе терапии, применение гемцитабина должно быть прекращено и приняты поддерживающие меры. Синдром повышенной проницаемости капилляров может возникать в течение более поздних циклов, и в литературе он ассоциируется с респираторным дистресс-синдромом взрослых.

Функция легких

Кроме респираторного дистресс-синдрома взрослых, другие нарушения функции легких, иногда тяжелой степени (например, отек легких, интерстициальный пневмонит), были зарегистрированы у пациентов, получавших гемцитабин. При развитии таких

128830

нежелательных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии гемцитабином. Раннее использование симптоматической терапии может улучшить ситуацию.

Почки

Гемолитико-уремический синдром

У пациентов, получавших гемцитабин, редко отмечались клинические изменения, соответствующие гемолитико-уремическому синдрому (ГУС) (данные по периоду пострегистрационного применения). ГУС является нарушением, представляющим потенциальную угрозу для жизни. Необходимо прекратить терапию гемцитабином при первых признаках любого свидетельства микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстро снижающийся уровень гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение уровня билирубина сыворотки крови, креатинина сыворотки крови, азота мочевины крови или ЛДГ. Почечная недостаточность может быть необратимой при отмене терапии и может потребоваться диализ.

Фертильность

В исследованиях фертильности гемцитабин вызывал гипосперматогенез у самцов мышей. Поэтому мужчинам, получающим терапию гемцитабином, не рекомендуется отцовство во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания. До начала лечения следует обратиться за дополнительной консультацией в отношении криоконсервации спермы из-за возможного бесплодия вследствие терапии гемцитабином.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Влияние гемцитабина на способность к управлению транспортными средствами или потенциально опасными механизмами не изучалось. Однако, исходя из данных о способности гемцитабина вызывать небольшую сонливость (особенно при совместном приеме алкоголя), пациенту следует воздержаться от управления транспортными средствами или потенциально опасными механизмами на период лечения гемцитабином.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий по 200 мг во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл или по 1000 мг во флаконы стеклянные вместимостью 50 мл, укупоренные пробками резиновыми (типа V9154 или типа 3 исполнения 1) и обкатаные колпачками алюминиевыми или комбинированными или алюмопластиковыми или алюминиевыми с пластиковой накладкой. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: по 40 флаконов – для дозировки 200 мг и по 15 или

128830

20 флаконов – для дозировки 1000 мг с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую тару.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь

Юридический адрес и адрес для принятия претензий:

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

т./ф.: (+375 17) 220 37 16, e-mail: medic@belmedpreparaty.com.

Адрес места производства:

Республика Беларусь, 220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30

Заместитель генерального директора
по инновационному развитию
РУП «Белмедпрепараты» С.И. Марченко

Республика Беларусь Республиканское унитарное производственное предприятие «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ»

МЗ РФ ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 7

128830