МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001436- 051017
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Гемцитабин-Актавис

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Гемцитабин-Актавис

Международное непатентованное наименование: гемцитабин

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

Состав

1 флакон 200 мг содержит:

действующее вещество: гемцитабина гидрохлорид – 228,0 мг, соответствующий гемцитабину основанию – 200,0 мг;

вспомогательные вещества: маннитол – 200,0 мг, натрия ацетата тригидрат - 20,74 мг, соответствующий натрию ацетату безводному - 12,50 мг, натрия гидроксид (1 М раствор) до pH 3,0 (2,8-3,2).

1 флакон 1000 мг содержит:

действующее вещество: гемцитабина гидрохлорид – 1140,0 мг, соответствующий гемцитабину основанию – 1000,0 мг;

вспомогательные вещества: маннитол – 1000,0 мг, натрия ацетата тригидрат - 103,70 мг, соответствующий натрию ацетату безводному - 62,50 мг, натрия гидроксид (1 М раствор) до pH 3,0 (2,8-3,2).

Описание: пористая масса от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - антиметаболит

Код АТХ: L01BC05

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

ФАРМАКОДИНАМИКА

Цитотоксическая активность в культурах клеток

Гемцитабин демонстрирует выраженный цитотоксический эффект в отношении различных клеточных культур опухолей мыши и человека. Проявляет циклоспецифичность, действуя на клетки, находящиеся в стадии синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (фаза S), и при определенных условиях блокирует переход клеток из G1 в S-фазу. Цитотоксический эффект гемцитабина *in vitro* зависит как от его концентрации, так и от продолжительности экспозиции.

Механизм действия

Гемцитабин (dFdC), являясь антиметаболитом пиримидина, метаболизируется на внутриклеточном уровне при участии нуклеозидкиназы с образованием активного нуклеозиддифосфата (dFdCDP) и нуклеозидтрифосфата (dFdCTP). Цитотоксический эффект гемцитабина обусловлен ингибированием синтеза ДНК благодаря двойному механизму действия при участии dFdCDP и dFdCTP. Во-первых, dFdCDP ингибирует рибонуклеотидредуктазу, которая является единственным катализатором реакций образования дезоксинуклеозидтрифосфатов (dCTP), необходимых для синтеза ДНК. Ингибирование данного фермента dFdCDP приводит к снижению концентрации дезоксинуклеозидов в целом и, в частности, dCTP. Во-вторых, dFdCTP конкурирует с dCTP за встраивание в ДНК (самопотенцирование).

Также, небольшое количество гемцитабина может встраиваться в цепочку рибонуклеиновой кислоты. Таким образом, уменьшение внутриклеточной концентрации dCTP способствует более активному включению в ДНК dFdCTP. ДНК-полимераза эпсилон не способна удалить встроенный гемцитабин и осуществить репарацию цепи ДНК. После встраивания гемцитабина в ДНК к растущей цепи присоединяется еще один нуклеотид. Это приводит к полному ингибированию дальнейшего синтеза ДНК (имитация терминации). После включения в ДНК гемцитабин, по-видимому, запускает процесс запрограммированной смерти клеток, так называемый апоптоз.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетические данные гемцитабина оценивались у 353 пациентов в семи клинических исследованиях (121 женщина и 232 мужчины в возрасте от 29 до 79 лет). У около 45 % пациентов был диагностирован НМРЛ и у 35 % пациентов - рак поджелудочной железы. При введении пациентам инфузии в течение 0,4 - 1,2 часа дозы от

500 до 2592 мг/м^2 были получены следующие результаты фармакокинетических параметров.

Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови (достигалась в течение 5 минут после окончания инфузии) составляет от 3,2 до 45,5 мкг/мл. При введении гемцитабина в дозе 1000 мг/м^2 поверхности тела путем 30-минутных в/в инфузий концентрация исходного вещества в плазме крови была > 5 мкг/мл приблизительно на протяжении 30 минут после окончания инфузии и > 0,4 мкг/мл еще в течение 1 часа.

Распределение

Объем распределения гемцитабина в центральную камеру для женщин составляет 12,4 л/м^2 и 17,5 л/м^2 для мужчин (индивидуальная вариабельность показателей - 91,9 %). Объем распределения гемцитабина в периферической камере составляет 47,4 л/м^2 и не зависит от пола. Связь с белками плазмы крови незначительная. Период полувыведения ($T_{1/2}$) зависит от пола и возраста и составляет 42–94 минуты. При соблюдении рекомендуемого режима дозирования полное выведение гемцитабина происходит на протяжении 5–11 часов от начала инфузии. При режиме введения один раз в неделю гемцитабин не аккумулируется в организме.

Метаболизм

Гемцитабин быстро метаболизируется в клетках печени, почек, крови и других тканях ферментом цитидиндеаминазой. При внутриклеточном метаболизме гемцитабина образуются моно-, ди- и трифосфаты (dFdCMP, dFdCDP и dFdCTP), два последних являются активными метаболитами. Данные внутриклеточные метаболиты не обнаруживаются в плазме крови или моче. Первичный метаболит гемцитабина - 2'-дезокси-2',2'-дифторуридин (dFdU) не является активным, обнаруживается в плазме крови и моче.

Выведение

Системный клиренс варьирует от 29,2 л/ч/м^2 до 92,2 л/ч/м^2 и зависит от возраста и пола пациента (индивидуальная вариабельность показателей - 52,2 %). Клиренс у женщин приблизительно на 25 % ниже, чем у мужчин. С возрастом значение клиренса снижается как у мужчин, так и у женщин, хотя и остается высоким. При введении гемцитабина в рекомендуемой дозе 1000 мг/м^2 поверхности тела путем 30-минутных в/в инфузий нет необходимости в снижении дозы для женщин и мужчин с более низким клиренсом. Менее 10 % выводится почками в неизмененном виде. Почечный клиренс составляет 2–7 л/ч/м^2.

Через неделю после введения из организма выводится 92–98 % дозы, из них 99 % — почками, преимущественно в форме dFdU, и 1 % — через кишечник.

Фармакокинетика dFdCTP

Данный метаболит может обнаруживаться в периферических мононуклеарных клетках крови, поэтому приведенные ниже данные характерны для этих клеток. Внутриклеточная концентрация dFdCTP повышается пропорционально дозе гемцитабина при введении 35-350 мг/м^2 в виде инфузии длительностью 30 минут, равновесная концентрация dFdCTP при этом составляет 0,4-5 мкг/мл. При концентрации гемцитабина в плазме крови выше 5 мкг/мл концентрация dFdCTP не повышается, что подтверждает насыщаемость процесса образования dFdCTP в этих клетках. $T_{1/2}$ конечной стадии – 0,7-12 часов.

Фармакокинетика первичного метаболита - 2'-дезокси-2',2'-дифторуридина (dFdU)

C_{max} dFdU через 3-15 минут после введения гемцитабина в виде инфузии длительностью 30 минут дозой 1 г/м^2 составляет 28-52 мкг/мл. Остаточная концентрация через неделю после введения составляет 0,07-1,12 мкг/мл без кажущейся аккумуляции. Фармакокинетическая кривая «концентрация-время» трехфазная, среднее значение $T_{1/2}$ конечной стадии – 65 часов (диапазон значений 33-84 часа).

91–98 % гемцитабина трансформируется в dFdU.

Среднее значение объема распределения в центральную камеру – 18 л/м^2 (диапазон значений 11-22 л/м^2).

Среднее значение объема распределения в равновесном состоянии – 150 л/м^2 (диапазон значений 96-228 л/м^2).

Большое распределение в ткани.

Среднее значение кажущегося клиренса - 2,5 л/ч/м^2 (диапазон значений 1-4 л/ч/м^2).

Полностью выводится почками.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При совместной терапии с паклитакселом фармакокинетика не нарушается у обоих компонентов.

При комбинированной терапии с карбоплатином фармакокинетика гемцитабина не нарушается.

Нарушение функции почек

При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации от 30 мл/мин до 80 мл/мин) не было отмечено значительного влияния на фармакокинетику гемцитабина.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого 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, мочеточников, уретры).
- 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 платиносодержащих препаратов.
- Местнораспространенный или метастатический рак поджелудочной железы.
- Местнораспространенный или метастатический рак шейки матки.
- Рак желчевыводящих путей.

Гемцитабин в монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми средствами также проявляет активность при местнораспространенном мелкоклеточном раке легкого, местнораспространенном рефрактерном раке яичка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к активному или вспомогательным веществам препарата;
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел *Применение при беременности и в период грудного вскармливания*);
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- печеночная недостаточность;
- нарушение функции почек;
- угнетение костномозгового кроветворения;
- заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе;
- острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в том числе, ветряная оспа, опоясывающий лишай).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Нет достаточных данных о применении гемцитабина во время беременности. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность. Применение препарата в период беременности противопоказано. Женщине не следует беременеть в период лечения препаратом. В случае наступления беременности об этом следует незамедлительно поставить в известность своего лечащего врача.

Грудное вскармливание

Неизвестно выделяется ли гемцитабин в грудное молоко, поэтому нельзя исключить появления нежелательных эффектов у ребенка. В случае применения препарата Гемцитабин-Актавис следует отказаться от грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Гемцитабин-Актавис вводят внутривенно (в/в) капельно в течение 30 минут.

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

При ***немелкоклеточном раке легкого*** (местнораспространенном или метастатическом) в виде *монотерапии* рекомендованная доза препарата составляет 1000 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

При применении в составе *комбинированной терапии 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 28-дневного цикла. Цисплатин вводят в дозе 75-100 мг/м^2 в 1 день цикла после инфузии гемцитабина на фоне гипергидратации.

При применении в составе *комбинированной терапии 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 в дозе из расчета AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») 5,0 мг/мл*мин в 1-й день цикла после инфузии гемцитабина.

При ***раке молочной железы*** (нерезектабельном, местнорецидивирующем или метастатическом) при применении в составе *комбинированной терапии* в качестве терапии первой линии при прогрессировании заболевания после неоадъювантной и/или адъювантной терапии, включающей антрациклины, рекомендованная доза препарата -

1250 мг/м^2 в 1 и 8 дни в сочетании с паклитакселом, который вводят перед гемцитабином в дозе 175 мг/м^2 в 1 день каждого 21-дневного цикла в/в капельно примерно в течение 3 ч.

При ***уротелиальном раке*** (местнораспространенном, метастатическом и поверхностном) в виде *монотерапии* рекомендованная доза препарата – 1250 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

При применении в составе *комбинированной терапии с цисплатином* рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни в сочетании с цисплатином, который вводят в дозе 70 мг/м^2 сразу после инфузии гемцитабина в 1 или во 2 день каждого 28-дневного цикла.

При ***эпителиальном раке яичников*** (местнораспространенном или метастатическом) в виде *монотерапии* рекомендованная доза препарата – 800-1250 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

При применении в составе *комбинированной терапии с карбоплатином* рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м^2 в 1 и 8 дни в сочетании с карбоплатином в дозе AUC 4,0 мг/мл*мин, который вводится сразу после инфузии гемцитабина в 1 день каждого 21-дневного цикла.

При ***раке поджелудочной железы*** (местнораспространенном или метастатическом) в виде *монотерапии* рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м^2 1 раз в неделю в течение 7 недель с последующим недельным перерывом. Затем препарат вводится в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

При ***раке желчевыводящих путей*** проводится 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.

При ***раке шейки матки*** (местнораспространенном или метастатическом) в составе *комбинированной терапии* с цисплатином. При местнораспространенном раке при последовательной химио- и лучевой терапии (неоадъювантно) и при метастатическом раке цисплатин вводят в дозе 70 мг/м^2 в 1 день цикла на фоне гипергидратации с последующим введением гемцитабина в дозе 1250 мг/м^2 в 1 и 8 дни каждого 21-дневного цикла.

При местнораспространенном раке при одновременной химио- и лучевой терапии цисплатин вводят в дозе 40 мг/м^2 с последующим (непосредственно после введения цисплатина) введением гемцитабина 1 раз в неделю за 1-2 ч до начала лучевой терапии в дозе 1250 мг/м^2.

Коррекция дозы

Коррекция дозы препарата в связи с явлениями гематологической токсичности

Начало цикла лечения

Независимо от показаний, перед каждым введением препарата необходимо контролировать количество тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов в крови. Условием начала лечения является абсолютное количество нейтрофилов не менее $1,5*10^9$/л и количество тромбоцитов не менее $100*10^9$/л.

В случае развития гематологической токсичности дозу гемцитабина можно уменьшить, либо введение препарата следует отложить в соответствии со следующей схемой.

Модификация дозы гемцитабина, применяемого в монотерапии или в комбинации с цисплатином при лечении уротелиального рака, немелкоклеточного рака легкого и рака поджелудочной железы.

Абсолютное количество гранулоцитов (в 10^9 /л)		**Количество тромбоцитов (в 10^9 /л)**	**% от предыдущей дозы**
> 1	и	> 100	100
0,5-1	или	50 - 100	75
< 0,5	или	< 50	Отложить введение*

*При увеличении количества нейтрофилов до $0,5*10^9$/л и тромбоцитов до $50*10^9$/л введение гемцитабина может быть продолжено в рамках цикла.

Модификация дозы гемцитабина, применяемого в комбинации с паклитакселом при лечении рака молочной железы.

Абсолютное количество нейтрофилов (в 10^9 /л)		**Количество тромбоцитов (в 10^9 /л)**	**% от предыдущей дозы**
≥ 1,2	и	> 75	100
1 -< 1,2	или	50-75	75
0,7 -< 1	и	≥ 50	50
< 0,7	или	< 50	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 $1,5*10^9$/л и тромбоцитов до $100*10^9$/л.

Модификация дозы гемцитабина, применяемого в комбинации с карбоплатином при лечении рака яичников.

Абсолютное количество нейтрофилов (в 10^9 /л)		**Количество тромбоцитов (в 10^9 /л)**	**% от предыдущей дозы**
> 1,5	и	≥ 100	100
1-1,5	или	75-100	50
< 1	или	< 75	Отложить введение*

*Лечение в рамках цикла не возобновляется. Очередное введение гемцитабина проводится в1-й день очередного цикла при восстановлении количества нейтрофилов как минимум до $1,5*10^9$/л и тромбоцитов до $100*10^9$/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 < $0,5*10^9$/л, продолжающееся более 5 дней,
- снижение абсолютного числа нейтрофилов < $0,1*10^9$/л, продолжающееся более 3 дней,
- фебрильная нейтропения,
- снижение числа тромбоцитов < $25*10^9$/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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Применять препарат у пациентов с печеночной недостаточностью или с нарушениями функции почек следует с осторожностью, т.к. достаточных данных по применению гемцитабина у этой категории пациентов нет (см. раздел *Особые указания* и *Фармакокинетика*).

Почечная недостаточность умеренной или средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации от 30 мл/мин до 80 мл/мин) не оказывает заметного влияния на фармакокинетику гемцитабина.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Гемцитабин хорошо переносится пациентами старше 65 лет. Нет данных, доказывающих необходимость снижение дозы препарата у пациентов пожилого возраста по сравнению с рекомендованными дозами для общей популяцией пациентов (см. раздел *Фармакокинетика*).

Детский возраст (младше 18 лет)

Не рекомендуется применение препарата у детей младше 18 лет в виду недостаточности данных об эффективности и безопасности гемцитабина у данной группы пациентов.

Правила приготовления раствора для инфузий

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

Из соображений снижения растворимости максимальная концентрация гемцитабина не должна превышать 40 мг/мл. В растворах, приготовленных с концентрацией более 40 мг/мл, возможно неполное растворение лиофилизата, следует избегать превышения концентрации раствора 40 мг/мл.

1. При приготовлении раствора необходимо соблюдение требований асептики для приготовления растворов для в/в введения.
2. Для приготовления раствора для инфузий содержимое флакона 200 мг растворяют в 5 мл, и 1 г – в 25 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций (без консервантов). Общий объем после разведения составляет 5,26 мл (для 200 мг) и 26,3 мл (для 1000 мг) соответственно. При данном разведении концентрация гемцитабина составляет 38 мг/мл с учетом объема лиофилизата. Флакон взболтать до полного растворения лиофилизата. Приготовленный раствор гемцитабина, содержащий нужную дозу препарата, перед введением разбавляют 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций (без консервантов) в количестве, достаточном для проведения 30-минутной в/в инфузии. Полученный раствор должен быть прозрачным, от бесцветного до бледно-желтого цвета.
3. Перед парентеральным введением необходимо визуально контролировать приготовленный раствор на наличие механических примесей и изменения цвета. Запрещается вводить раствор, если в нем обнаружены частицы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто сообщалось о развитии следующих нежелательных реакций в период лечения гемцитабином: тошнота с или без рвоты, повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ)) и щелочной фосфатазы, данные реакции развивались приблизительно у 60 % пациентов. Протеинурия и гематурия развивались приблизительно у 50 % пациентов, одышка - у 10-40 % пациентов (максимальная частота наблюдалась у пациентов с раком легких). Аллергические реакции в виде кожной сыпи отмечались у приблизительно 25 % пациентов, данная реакция сопровождалась зудом у 10 % пациентов.

Частота и тяжесть нежелательных реакций связана с дозой, скоростью инфузии и интервалами между введениями гемцитабина (см. раздел *Особые указания*).

Нежелательные реакции, требующие ограничения дозы: снижение тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов (см. раздел *Способ применения и дозы*).

Данные клинических исследований

Побочные реакции 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 %).

В каждой из подгрупп по частоте появления нежелательных реакций сами реакции представлены в порядке снижения их серьезности.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – лейкопения (нейтропения степень 3 – 19,3 %; степень 4 – 6 %) (угнетение функции костного мозга, как правило, легкой или умеренной степени и преимущественно проявляется в отношении числа гранулоцитов), тромбоцитопения, анемия; часто – фебрильная нейтропения; очень редко – тромбоцитоз.

Со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактоидная реакция.

Со стороны обмена веществ и питания: часто – анорексия.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, бессонница, сонливость; нечасто – нарушения мозгового кровообращения; очень редко – синдром обратимой задней энцефалопатии (см. раздел *Особые указания*).

Со стороны сердца: нечасто – аритмия, преимущественно суправентрикулярная, сердечная недостаточность; редко – инфаркт миокарда.

Со стороны сосудов: редко – клинические признаки васкулита периферических сосудов и гангрены, снижение артериального давления; очень редко – синдром повышенной проницаемости капилляров (см. раздел *Особые указания*).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – одышка – как правило, легкой степени и проходит быстро без лечения; часто – кашель, ринит; нечасто – интерстициальный пневмонит (см. раздел *Особые указания*), бронхоспазм – как правило, легкой степени и временный, но может потребоваться внутривенное введение лекарственных средств; редко – отек легких, респираторный дистресс-синдром взрослых (см. раздел *Особые указания*).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – рвота, тошнота; часто – диарея, стоматит и язвенное поражение слизистой оболочки полости рта, запор; очень редко – ишемический колит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – увеличение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) и щелочной фосфатазы; часто – повышение концентрации билирубина; нечасто – гепатотоксичность тяжелой степени, включая

печеночную недостаточность и летальный исход; редко – повышение активности гаммаглутамилтрансферазы.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь аллергической природы, часто сопровождающаяся зудом, алопеция; часто – кожный зуд, потливость; редко – тяжелые кожные реакции, включая десквамацию и буллезное поражение кожи; язвы, образование везикул и ранок, шелушение; очень редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: часто – боль в спине, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко – гематурия, протеинурия легкой степени; нечасто – почечная недостаточность (см. раздел *Особые указания*), гемолитико-уремический синдром (см. раздел *Особые указания*).

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – гриппоподобные симптомы – наиболее часты из них: повышение температуры тела, головная боль, озноб, миалгия, астения и анорексия. Также были зарегистрированы кашель, ринит, слабость, потливость и нарушения сна. Отеки/периферические отеки, включая отек лица (как правило, отеки обратимы и проходят после прекращения лечения); часто – повышение температуры тела, астения, озноб; редко – реакции в месте введения, преимущественно легкой степени.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: редко – лучевая токсичность (см. раздел *Взаимодействия с другими лекарственными препаратами*), местная воспалительная реакция в ранее облученной области.

Применение гемцитабина в комбинации с паклитакселом при раке молочной железы

Частота появления реакций со стороны системы кроветворения степени 3 и 4, особенно нейтропении, повышалась при одновременном применении гемцитабина с паклитакселом. Однако повышение частоты появления данных реакций не было связано с увеличением частоты инфекционных заболеваний или событий, связанных с кровотечением. При одновременном применении гемцитабина с паклитакселом более часто наблюдались усталость и фебрильная нейтропения. Усталость, не связанная с развитием анемии, обычно проходила после первого цикла лечения.

Нежелательные явления III 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 IV степени тяжести

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

Негематологическая токсичность: фебрильная нейтропения – 0,4 %, повышенная утомляемость – 0,8 %, диарея – 3,1 %, моторная нейропатия – 0,4 %, сенсорная нейропатия – 0,4 %.

Применение гемцитабина в комбинации с цисплатином при раке мочевого пузыря

Нежелательные явления III степени тяжести

Гематологическая токсичность: анемия – 24 %, тромбоцитопения – 29 %.

Негематологическая токсичность: тошнота и рвота – 22 %, диарея – 3 %, инфекция – 2 %, стоматит – 1 %.

Нежелательные явления IV степени тяжести

Гематологическая токсичность: анемия – 4 %, тромбоцитопения – 29 %.

Негематологическая токсичность: инфекция – 1 %.

Применение гемцитабина в комбинации с карбоплатином при раке яичников

Нежелательные явления III 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 IV 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 при передозировке гемцитабина неизвестен. Клинически допустимая токсичность наблюдалась при введении однократных доз вплоть до 5,7 г/м^2 в/в в течение 30 минут каждые 2 недели. В случае подозрения на передозировку пациент должен находиться под постоянным врачебным контролем, включая подсчет формулы крови. При необходимости проводят симптоматическое лечение.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Лучевая терапия

Одновременное применение (совместное или с интервалом менее 7 дней)

Токсичность, сопряженная с таким мультимодальным лечением, зависит от множества различных факторов: дозы гемцитабина, частоты введения гемцитабина, дозы лучевой терапии, техники планирования лучевой терапии, типа и объема облучаемой ткани. Доклинические и клинические исследования показали, что гемцитабин обладает радиосенсибилизирующим действием. В единственном исследовании, в котором гемцитабин вводили в дозе 1000 мг/м^2 в течение 6 недель одновременно с терапевтическим облучением грудной клетки у пациентов с НМРЛ, была зафиксирована значительная токсичность в виде тяжелого и потенциально опасного для жизни воспаления слизистых оболочек, главным образом эзофагита, а также пневмонита, особенно у пациентов с большим объемом облучения тканей (медиана объема облучения 4795 см^3). Проводившиеся позже исследования (II фаза при НМРЛ) свидетельствуют о целесообразности введения гемцитабина в более низких дозах с сопутствующей лучевой терапией с прогнозируемой токсичностью. Лучевая терапия на область грудной клетки (СОД 66 Гр) проводилась одновременно с химиотерапией гемцитабином в дозе 600 мг/м^2 (4 введения) и цисплатином в дозе 80 мг/м^2 (2 введения) в течение 6 недель. Несколько исследований I и II фазы показали, что при НМРЛ и раке поджелудочной железы целесообразнее проводить монотерапию гемцитабином (в дозе до 300 мг/м^2/неделя) параллельно с лучевой терапией. Оптимальный режим для безопасного введения гемцитабина с терапевтическими дозами лучевой терапии еще не установлен для всех типов новообразований.

Последовательное применение (интервал более 7 дней)

Кроме лучевой реакции при введении гемцитабина более чем за 7 дней до или после лучевой терапии, увеличения токсичности не зарегистрировано. Эти данные позволяют предположить, что гемцитабин можно вводить через одну неделю после лучевой терапии или после того, как будут устранены острые последствия лучевой терапии. И при одновременном, и при последовательном применении гемцитабина с лучевой терапией были зарегистрированы лучевые повреждения облучаемых тканей (например, эзофагит, колит и пневмонит).

Другие

Не рекомендуется совместное применение с живыми вакцинами желтой лихорадки и другими живыми вакцинами, вследствие риска системного заболевания с возможным летальным исходом, особенно у пациентов с иммуносупрессией.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение препаратом Гемцитабин-Актавис можно проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой химиотерапии.

Препарат хорошо переносится при инфузионном введении и может вводиться в амбулаторных условиях.

При возникновении экстравазации следует прекратить инфузию и продолжить введение препарата через другую вену. Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента после введения препарата.

Увеличение длительности инфузии и частоты введений приводит к большей токсичности.

Гематологическая токсичность

Гемцитабин способен угнетать функцию костного мозга, что может проявляться в виде лейкопении, тромбоцитопении и анемии. Перед каждым введением гемцитабина необходимо контролировать количество тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов в крови. При угнетении функции костного мозга необходимо приостановить лечение или скорректировать дозу (см. раздел *Способ применения и дозы*).

Однако угнетение функции костного мозга кратковременное и, как правило, не требует снижения дозы препарата, также редка необходимость в его отмене.

После отмены лечения гемцитабином возможно продолжение снижения числа форменных элементов крови. У пациентов с угнетением костномозгового кроветворения препарат следует применять с осторожностью.

Как и при применении других цитостатиков, в случае одновременного применения других химиотерапевтических средств следует принимать во внимание риск развития кумулятивной гематологической токсичности.

Нарушения со стороны почек и печени

Введение гемцитабина при метастазах в печени, при гепатите в анамнезе, алкоголизме и циррозе печени может привести к ухудшению течения печеночной недостаточности.

Необходимо проводить регулярный контроль результатов лабораторного исследования функции почек и печени (включая диагностику вирусных инфекций).

Препарат Гемцитабин-Актавис следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью или с нарушением функции почек, так как недостаточно данных клинических исследований, которые бы позволяли установить точную дозу для данной группы пациентов (см. раздел *Способ применения и дозы*).

В редких случаях при лечении гемцитабином сообщалось о развитии симптомов гемолитико-уремического синдрома (см. раздел *Побочное действие*). При первых признаках возникновения микроангиопатической гемолитической анемии, таких как

резкое снижение гемоглобина на фоне тромбоцитопении, повышение концентрации билирубина, сывороточного креатинина, азота мочевины или лактатдегидрогеназы следует прекратить введение гемцитабина. Нарушения функции почек могут не проходить при прекращении терапии, в этом случае может потребоваться проведение гемодиализа.

Одновременное проведение лучевой терапии

Сообщалось о развитии токсичности при одновременном применении (совместное или с интервалом менее 7 дней) лучевой терапии (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами* для более детального ознакомления и для рекомендаций по применению).

Живые вакцины

Не рекомендуется совместное применение с живыми вакцинами желтой лихорадки и другими ослабленными живыми вакцинами у пациентов, применяющих гемцитабин (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*).

Сердечно-сосудистая система

В виду возможного развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы в период лечения гемцитабином следует соблюдать осторожность у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в анамнезе.

Дыхательная система

При лечении гемцитабином сообщалось о развитии побочных эффектов со стороны дыхательной системы иногда достаточно тяжелых (отек легких, пневмонит или острый респираторный дистресс-синдром взрослых). Этиология этих явлений неизвестна. При появлении первых признаков данных заболеваний лечение гемцитабином следует прекратить. Раннее проведение симптоматической терапии может помочь в улучшении состояния пациента.

Фертильность

В исследованиях влияния на фертильность гемцитабин вызывал гипосперматогенез у самцов мышей. Поэтому мужчинам во время лечения и, по крайней мере, в течение 6 месяцев после лечения препаратом Гемцитабин-Актавис не рекомендуется становиться биологическим отцом ребенка, также следует сдать сперму для криоконсервации до начала лечения, потому что возможно развитие бесплодия после лечения.

Синдром обратимой задней энцефалопатии

При одновременном применении гемцитабина с другими химиотерапевтическими средствами или в монотерапии сообщалось о развитии синдрома обратимой задней энцефалопатии с потенциально серьезными последствиями. У большинства пациентов с синдромом обратимой задней энцефалопатии наблюдались гипертонический криз и

судорожная активность, другие симптомы, которые также могут присутствовать при развитии данного состояния: головная боль, летаргия, спутанность сознания и слепота. Диагноз оптимально подтверждать методом магнитно-резонансной томографии головного мозга. Синдром обратимой задней энцефалопатии, как правило, обратим при соответствующем поддерживающем лечении. Если синдром развился во время приема препарата, Гемцитабин-Актавис следует отменить и начать поддерживающую терапию, включающую контроль АД и противосудорожную терапию.

Синдром повышенной проницаемости капилляров

Синдром повышенной проницаемости капилляров наблюдался у пациентов, получавших гемцитабин в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами (см. раздел *Побочное действие*). Как правило, данное состояние поддается лечению, если диагноз поставлен на раннем этапе и начато соответствующее лечение, но тем не менее сообщалось о летальных исходах. Состояние включает в себя повышенную системную проницаемость капилляров, в результате чего жидкость и белки из внутрисосудистого русла проникают в интерстициальное пространство. Клинические признаки заболевания включают в себя генерализованные отеки, увеличение массы тела, гипоальбуминурию, сильное снижение АД, острое нарушение функции почек и отек легких. В случае развития синдрома повышенной проницаемости капилляров во время терапии следует прекратить лечение гемцитабином и принять необходимые меры. Синдром повышенной проницаемости капилляров может возникнуть на последних циклах терапии, и по некоторым литературным данным он связан с респираторным дистресс-синдромом взрослых.

Другие меры предосторожности

Приготовленный раствор следует хранить при комнатной температуре не выше 25°С и использовать в течение 24 ч, его не следует охлаждать и замораживать, так как это может привести к его кристаллизации.

При приготовлении раствора следует использовать средства защиты, необходимые при работе с цитостатическими препаратами (маску и перчатки). Если во время приготовления раствора препарат попадет в глаза, это может вызвать сильное раздражение. В этом случае следует немедленно промыть глаза водой. Если раздражение не проходит, следует обратиться к врачу. При попадании раствора на кожу, его следует смыть водой.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований влияния гемцитабина на способность управлять автотранспортными средствами и другими механизмами не проводилось. Тем не менее, сообщалось о том, что гемцитабин может вызывать сонливость от слабой до умеренной степени выраженности. Пациентов следует предостерегать от управления транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока они не убедятся в отсутствии развития сонливости.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 200 мг, 1000 мг.

По 200 мг и 1000 мг лиофилизата в бесцветные флаконы из боросиликатного стекла типа I (Eur.Ph.) вместимостью 10 мл и 50 мл или 57 мл соответственно, укупоренные бромбутиловой пробкой типа I серого цвета (Eur.Ph.) с обкаткой алюминиевым колпачком с полипропиленовым диском. Флаконы могут быть покрыты прозрачным защитным слоем из термоусадочной пленки. По 1 флакону в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25 °С.

Приготовленный раствор - при температуре не выше 25 °С не более 24 ч, не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпуск по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Владелец регистрационного удостоверения: «Актавис Групп ПТС ехф.», Исландия

Произведено:

1. «С.К. Синдан-Фарма С.Р.Л.», 11 Йон Михалаче бульвар, сектор 1, 011171, Бухарест, Румыния.

2. «Актавис Италия С.П.А.», Виа Пастор, 10 - 20014 Нервиано (Милан), Италия.

ОРГАНИЗАЦИЯ, УПОЛНОМОЧЕННАЯ ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ НА ПРИНЯТИЕ ПРЕТЕНЗИЙ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

ООО «Актавис»

115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел.: (495) 644-44-14

Факс: (495) 644-44-24

Руководитель группы по регистрации
ООО «Актавис» Ноина С.В.