Инструкция
по медицинскому применению препарата
Гемцитабин Плива

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Гемцитабин Плива
Международное непатентованное название: гемцитабин
Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав
В 1 флаконе содержится:
активное вещество: гемцитабина гидрохлорид безводный 228 мг или 1140 мг в пересчете на гемцитабин - 200 мг или 1000 мг;
вспомогательные компоненты: маннитол, натрия ацетат тригидрат, хлористоводородная кислота и/или натрия гидроксид для pH.

Описание
Лиофилизированный порошок белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит.

Код АТХ: L01BC05

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Гемцитабин представляет собой антиметаболит группы аналогов пиримидина. Препарат подавляет синтез ДНК. Проявляет циклоспецифичность, действуя на клетки в фазах S и G1/S. Метаболизируется в клетке под действием нуклеозидкиназ с образованием активных дифосфатных и трифосфатных нуклеозидов. Дифосфатные нуклеозиды ингибируют рибонуклеотидредуктазу, являющуюся единственным ферментом, катализирующим образование дезоксинуклеозидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК. Трифосфатные нуклеозиды способны встраиваться в цепь ДНК (в меньшей степени РНК), что приводит к прекращению дальнейшего синтеза ДНК и запрограммированному лизису клетки (апоптозу).
Гемцитабин является также сильным радиосенсибилизирующим средством даже в концентрациях более низких, чем цитотоксические.

Фармакокинетика

Метаболизируется в клетках печени, почек, крови под действием фермента цитидиндезаминазы поэтапно, до образования неактивного метаболита 2'-дезокси-2',2'-дифторуридина. Объем распределения в существенной мере зависит от продолжительности инфузии и пола. Связь с белками плазмы - низкая (менее 10%).
Системный клиренс, который колеблется примерно от 30 л/ч/м^2 до 90 л/ч/м^2, зависит от возраста и пола (у женщин клиренс на 25% меньше, чем у мужчин; с возрастом клиренс гемцитабина уменьшается). Период полувыведения колеблется от 42 минут до 94 минут.
Выводится главным образом почками в виде неактивного метаболита 2'-дезокси-2',2'-дифторуридина (89%), а также в неизмененном виде (менее 10%); менее 1% - с каловыми массами.

При сниженной функции почек в организме может накапливаться неактивный метаболит.

Показания к применению

- Немелкоклеточный рак легкого
- Рак поджелудочной железы
- Рак мочевого пузыря
- Рак молочной железы
- Местнораспространенный или метастатический рак шейки матки

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

Противопоказания

-повышенная чувствительность к гемцитабину или другим компонентам препарата
-беременность и период кормления грудью

С осторожностью: при нарушении функции печени и/или почек, угнетении костномозгового кроветворения (в том числе на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии), при одновременно проводимой лучевой терапии, острых инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы (в том числе ветряной оспе, опоясывающем лишае).

Способ применения и дозы

Внутривенно капельно (в течение 30 мин).
Гемцитабин входит в состав многих химиотерапевтических режимов в связи с чем, при подборе доз и режима введения препарата в каждом индивидуальном случае следует обращаться к специальной литературе.
Немелкоклеточный рак легкого. В качестве монотерапии рекомендованная доза составляет 1000 мг/м^2 1 раз в неделю в течение 3 недель с последующим недельным перерывом, каждые 28 дней. В комбинации с цисплатином гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м^2 в 1 и 8 дни каждого 21-дневного цикла или в дозе 1000 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.
Рак поджелудочной железы. Рекомендованная доза - 1000 мг/м^2 1 раз в неделю в течение 7 недель с последующим недельным перерывом. Последующие циклы должны состоять из инфузий, проводимых 1 раз в неделю в течение 3-х недель, с последующим недельным перерывом.
Рак молочной железы. При прогрессировании заболевания после первой линии терапии, включающей антрациклины или без них (при противопоказании применения антрациклинов) гемцитабин применяется в качестве монотерапии в дозе 1000-1200 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни каждые 28 дней. В комбинации с паклитакселом препарат применяется в дозе 1250 мг/м^2 в 1 и 8 дни каждого 21-дневного цикла.
Рак мочевого пузыря. Рекомендованная доза - 1250 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни каждые 28 дней при монотерапии или 1000 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни в сочетании с цисплатином, который вводится сразу после введения гемцитабина в дозе 70 мг/м^2 в 1 или во 2 день каждого 28-дневного цикла.
Местнораспространенный или метастатический рак шейки матки

При данном заболевании применяется комбинированная терапия. При последовательной химиолучевой терапии (неоадъювантно) гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м^2 в 1 и 8 дни каждого 21-дневного цикла. Цисплатин вводится после введения гемцитабина в дозе 70 мг/м^2 в 1 день цикла на фоне гипергидратации.
При местнораспространенном раке при одновременной химиолучевой терапии гемцитабин вводится 1 раз в неделю за 1-2 часа до начала лучевой терапии в дозе 125 мг/м^2 в сочетании с цисплатином в дозе 40 мг/м^2, который вводится сразу же после введения гемцитабина.
В случае развития гематологической токсичности доза Гемцитабина Плива может быть уменьшена либо ее введение отложено в соответствии со следующими рекомендациями: при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) более 1000/мкл и тромбоцитов более 100000/мкл используют полную рекомендуемую дозу; при количестве АЧН 500-1000/мкл или тромбоцитов 50000-100000/мкл дозу снижают до 75% от рекомендуемой; если АЧН менее 500/мкл или тромбоцитов менее 50000/мкл, введение откладывают.
Для выявления негематологической токсичности необходимо проводить регулярное обследование больного и контроль за функцией печени и почек. В зависимости от степени токсичности дозу можно снижать в ходе каждого цикла или с началом нового цикла ступенчато. Решение об отсрочке очередного введения препарата должно основываться на клинической оценке врачом динамики токсичности.
Больные с нарушениями функции печени и почек. Гемцитабин следует с осторожностью применять у больных с печёночной недостаточностью или с нарушенной функцией почек. Исследований у больных со значительными нарушениями функции печени и почек не проводилось.
Умеренная или средней тяжести почечная недостаточность (клиренс креатинина от 30 мл/мин до 80 мл/мин) не оказывает заметного влияния на фармакокинетику гемцитабина.
Пожилые больные. Изменения режима дозирования у пациентов старше 65 лет не требуется.
Дети. Применение гемцитабина у детей не изучалось.

Правила приготовления инфузионного раствора. Для приготовления раствора Гемцитабина Плива следует использовать только 0,9% раствор натрия хлорида без консервантов. Для растворения Гемцитабина Плива во флакон по 200 мг добавляют не менее 5 мл растворителя, во флакон по 1 г – 25 мл растворителя, после чего флакон встряхивают до полного растворения лиофилизата. Максимальная концентрация гемцитабина не должна превышать 40 мг/мл. В растворах с концентрацией гемцитабина более 40 мг/мл возможно неполное растворение.
Приготовленный раствор, содержащий нужную дозу препарата, перед введением разбавляют достаточным количеством 0,9% раствора натрия хлорида для проведения внутривенного вливания в течение 30 мин. До введения следует убедиться в отсутствии в растворе взвешенных частиц.
Приготовленный раствор может храниться при комнатной температуре (от 15 до 30 °С) в течение 24 часов; не следует хранить в холодильнике, так как может произойти кристаллизация.

Побочное действие
Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены соответствии со следующей градацией: *очень часто (> 10%); часто (> 1%, < 10%); иногда (> 0,1%, < 1%); редко (> 0,01%, < 0,1%); крайне редко (< 0,01%).*

Со стороны органов кроветворения: часто - лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия; очень редко – тромбоцитоз.
Со стороны системы пищеварения: очень часто - тошнота, рвота, повышение уровня печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы; часто - анорексия, диарея, запор, стоматит, повышение уровня билирубина.
Со стороны мочевыделительной системы: очень часто - протеинурия и гематурия; редко - гемолитико-уремический синдром и/или почечная недостаточность.
Со стороны кожи и кожных придатков: часто - кожные высыпания, кожный зуд, алопеция.
Со стороны дыхательной системы: очень часто – одышка; часто - кашель, ринит; иногда - бронхоспазм, интерстициальная пневмония, отек легкого; редко - острый респираторный дистресс-синдром (при возникновении данных симптомов лечение следует прекратить).
Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – снижение артериального давления, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, аритмия.
Со стороны нервной системы: часто - головная боль, сонливость, бессонница, парестезии.
Аллергические реакции: очень редко – анафилактические реакции.
Прочие: очень часто – гриппоподобный синдром, периферические отеки; часто - повышение температуры тела, озноб, астения, боли в спине, миалгия; иногда – отечность лица.

Передозировка
Симптомы: миелосупрессия, парестезии, выраженная кожная сыпь.
Лечение: специфического антидота нет. При подозрении на передозировку пациент должен находиться под постоянным врачебным контролем, включающим подсчет формулы крови; при необходимости проводится симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Гемцитабин Плива обладает радиосенсибилизирующим действием, поэтому при применении препарата на фоне проведения лучевой терапии можно ожидать усиления лучевых реакций.
Снижает выработку антител и усиливает побочные эффекты при одновременном применении инактивированных или живых вирусных вакцин (интервал между применением лекарственных средств должен быть от 3 до 12 мес.).

Особые указания
Лечение Гемцитабином Плива можно проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой химиотерапии.
Перед каждым введением препарата необходимо контролировать количество тромбоцитов, лейкоцитов и нейтрофилов в крови. При признаках угнетения функции костного мозга необходимо приостановить лечение или скорректировать дозу.
Периодически необходимо проводить оценку функции почек и печени.
Увеличение длительности инфузии и частоты инфузий приводит к возрастанию токсичности.
Введение Гемцитабином Плива при метастазах в печени, при гепатите и алкоголизме в анамнезе, а также при циррозе печени увеличивает риск развития печёночной недостаточности.

При возникновении первых признаков гемолитико-уремического синдрома лечение Гемцитабином Плива следует прекратить.
У больных раком легкого или метастазами в легкие повышен риск возникновения побочных эффектов со стороны системы дыхания.
При появлении первых признаков пневмонита или появлении инфильтратов в легких лечение Гемцитабином Плива следует прекратить.
Гемцитабин Плива можно начинать вводить после разрешения острых лучевых реакций или не ранее, чем через 7 дней после окончания лучевой терапии.
Женщинам и мужчинам во время лечения Гемцитабином Плива и как минимум в течение 6 месяцев после следует использовать надежные способы контрацепции.
В период лечения следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта 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 или 1 г, во флаконах бесцветного стекла, укупоренных бромбутиловой пробкой и обкатанных алюминиевыми колпачками типа "flip-off" с полипропиленовой крышкой серого цвета. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения
Список Б.
Лиофилизат - при температуре не выше 30 °С.
Приготовленный раствор – при температуре не выше 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности
2 года.
Приготовленный раствор – 6 часов.
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель
Плива с.р.о.
Радлицка 608/2, 15000 Прага 5, Чешская Республика

Произведено
Плива-Лахема А.О.
Карасек 1, 62133 Брно, Чешская Республика

Претензии потребителей направлять по адресу представительства в РФ
Представительство компании «Плива Хрватска д.о.о.»
117418 г. Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
тел. (495) 937-23-20; факс (495) 937-23-21

И.о. Директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев

Представитель фирмы Н.А. Абашина

"ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о." (Республика Хорватия) PLIVA HRVATSKA d.o.o.