ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата

ОНГЕЦИН

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Онгецин
Международное непатентованное название: гемцитабин (gemcitabine)
Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав
1 флакон содержит:
активное вещество: гемцитабина гидрохлорид 228 мг, 1140 мг
в пересчете на гемцитабин 200 мг, 1000 мг
вспомогательные вещества: маннитол, натрия ацетата тригидрат, хлористоводородная кислота, натрия гидроксид

Описание
Лиофилизированная масса или лиофилизированный порошок или агрегаты лиофилизированного порошка белого или почти белого цвета.

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 запрограммированному лизису клетки (апоптоз).
Гемцитабин является также сильным радиосенсибилизирующим средством даже в концентрациях более низких, чем цитотоксические.
Фармакокинетика.
Максимальная плазменная концентрация гемцитабина (от 3,2 мкг/мл до 45,5 мкг/мл) достигается через 5 минут после окончания инфузии. Фармакокинетический анализ исследований с однократным и многократным введением доз показывает, что объём распределения в значительной степени зависит от пола. Связывание гемцитабина с белками плазмы незначительное.
В организме гемцитабин быстро метаболизируется под действием цитидиндезаминазы в печени, почках, крови и других тканях, в результате чего образуются гемцитабин моно-, ди- и трифосфаты (dTdCMP, dFdCDP и dFdCTP), из которых активными считаются dFdCDP и dFdCTP.
Гемцитабин быстро выводится из организма с мочой в основном в виде неактивного метаболита 2'-дезокси-2',2'-дифторуридина. Менее 10% введённой внутривенно дозы обнаруживается в моче в форме неизменённого препарата. Системный клиренс, который колеблется примерно от 30 л/ч/м^2 до 90 л/ч/м^2, зависит от возраста и пола.
Период полувыведения колеблется от 42 минут до 94 минут. При соблюдении рекомендованного режима дозирования полное выведение гемцитабина происходит в

48891

течение 5-11 ч от начала инфузии. При введении один раз в неделю гемцитабин не накапливается в организме.

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 и в монотерапии у пожилых пациентов с функциональным статусом, равным 2.
- Нерезектабельный, местнорецидивирующий или метастатический рак молочной железы после проведения неоадъювантной и/или адъювантной терапии с включением антрациклинов при отсутствии противопоказаний к их назначению в составе комбинированной терапии с паклитакселом.
- 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.

Гемцитабин в монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми средствами проявляет активность при прогрессирующем мелкоклеточном раке легкого, прогрессирующем рецидивирующем раке яичка и раке желчных протоков.

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, при метастатическом поражении печени, гепатите, алкоголизме, при одновременно проводимой лучевой терапии, острых инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы (в том числе ветряной оспе, опоясывающем лишае).

48891

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Гемцитабин вводится внутривенно капельно в течение 30 минут.

Немелкоклеточный рак легкого

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

Комбинированная терапия с цисплатином: рекомендуемая 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 вводится в дозе 70 мг/м^2 в 1-й день цикла на фоне водной нагрузки после инфузии гемцитабина.

Комбинированная терапия с карбоплатином: рекомендуемая доза препарата – 1000 мг/м^2 или 1200 мг/м^2 в 1 и 8 день 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

Комбинированная терапия: в качестве терапии 1-й линии при прогрессировании заболевания после неоадъювантной терапии, включающей антрациклины, рекомендуемая доза препарата - 1250 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни в сочетании с паклитакселом, который вводится после введения гемцитабина в дозе 175 мг/м^2 в 1-й день каждого 21-дневного цикла внутривенно капельно примерно в течение 3 ч.

Уротелиальный рак

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

Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата - 1000 мг/м^2 в 1-й, 8-й и 15-й дни в сочетании с цисплатином, который вводится в дозе 70 мг/м^2 сразу после инфузии гемцитабина в 1-й или во 2-й день каждого 28-дневного цикла.

Эпителиальный рак яичников

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

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

Рак поджелудочной железы

Монотерапия: рекомендуемая доза препарата - 1000 мг/м^2 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.

Рак шейки матки (местнораспространенный или метастатический).

Комбинированная терапия.

При местнораспространённом раке (неоадъювантно) и при метастатическом раке гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. Цисплатин вводится после введения гемцитабина в дозе 70 мг/м^2 в 1-й день цикла на фоне гипергидратации.

При местнораспространённом раке при одновременной лучевой терапии гемцитабин вводится 1 раз в неделю в течение 6 недель в дозе 125 мг/м^2 с последующим (непосредственно после введения гемцитабина) введением цисплатина в дозе 40 мг/м^2 за 1-2 ч до начала лучевой терапии. Лучевую терапию проводят за 28 фракций, в разовой очаговой дозе 1.8 Гр, 5 дней в неделю до суммарной очаговой дозы 50.4 Гр.

Изменение дозы препарата в связи с явлениями гематологической токсичности

Начало цикла лечения

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

Условием начала лечения является абсолютное количество нейтрофилов не менее 1500/мкл и количество тромбоцитов не менее 100000/мкл.

48891

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

Модификация 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 мкл)		Количество тромбоцитов (в 1 мкл)	% от стандартной дозы
>1000	и	>100000	100
500-1000	или	50000-100000	75
<500	или	<50000	Отложить введение*

*При увеличении количества нейтрофилов до 500/мкл и тромбоцитов до 50000/мкл 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 1 мкл)		Количество тромбоцитов (в 1 мкл)	% от стандартной дозы
≥1200	и	>75000	100
1000-<1200	или	50000-75000	75
700-<1000	и	≥50000	50
<700	или	<50000	Отложить введение*

*Лечение в рамках цикла не возобновляется. Очередное введение гемцитабина проводится в 1-й день очередного цикла при достижении количества нейтрофилов как минимум до 1500/мкл и тромбоцитов до 100000/мкл

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

Абсолютное количество нейтрофилов (в 1 мкл)		Количество тромбоцитов (в 1 мкл)	% от стандартной дозы
>1500	и	≥100000	100
1000-<1500	или	75000-100000	50
<1000	или	<75000	Отложить введение*

*Лечение в рамках цикла не возобновляется. Очередное введение гемцитабина проводится в 1 день очередного цикла при достижении количества нейтрофилов как минимум до 1500/мкл и тромбоцитов до 100000/мкл

Доза гемцитабина на очередном цикле должна быть уменьшена на 25% при всех показаниях в случаях, если при предыдущем цикле наблюдалось:
- снижение абсолютного числа нейтрофилов <500/мкл, продолжающееся более 5 дней
- снижение абсолютного числа нейтрофилов <100/мкл, продолжающееся более 3 дней
- фебрильная нейтропения
- снижение числа тромбоцитов <25000/мкл
- цикл был отложен более чем на 1 неделю из-за гематологической токсичности

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 больных 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 для инфузий содержимое флакона 200 мг растворяют не менее чем в 5 мл, и 1 г – не менее чем в 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 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 необходимо визуально контролировать приготовленный раствор на наличие механических примесей и изменение цвета.

Побочное действие

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

Со стороны органов кроветворения: часто - лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто – фебрильная нейтропения; очень редко – тромбоцитоз.

Со стороны системы пищеварения: очень часто - тошнота, рвота, повышение активности "печеночных" трансаминаз (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы), щелочной фосфатазы; часто - анорексия, диарея, запор, стоматит, повышение концентрации билирубина; редко – повышение активности гамма-глутамилтрансферазы.

Со стороны мочеполовой системы: очень часто – гематурия и протеинурия легкой степени; редко - почечная недостаточность, клинические признаки и симптомы, схожие с гемолитико-уремическим синдромом (снижение гемоглобина, тромбоцитопения, увеличение уровней билирубина, креатинина, мочевины и/или лактатдегидрогеназы в сыворотке крови).

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто - кожные высыпания, сопровождающиеся зудом, алопеция; часто - кожный зуд, повышенная потливость; редко – изъязвления, образование пузырей; очень редко – выраженные кожные реакции, включая десквамацию и буллезные высыпания.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – одышка; часто - кашель, ринит; нечасто - бронхоспазм, интерстициальная пневмония, отек легкого; редко - острый респираторный дистресс-синдром.

48891

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – снижение артериального давления, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, аритмия.
Со стороны нервной системы: часто - головная боль, повышенная сонливость, бессонница.
Прочие: очень часто – гриппоподобный синдром, периферические отеки; часто - повышение температуры тела, озноб, астения, боли в спине, миалгия; иногда – отечность лица; очень редко – анафилактические реакции.

Передозировка
Антидот для гемцитабина неизвестен. При введении гемцитабина в дозах до 5700 мг/м^2 внутривенно капельно за 30 минут каждые 2 недели уровень токсичности лечения оставался приемлемым. При подозрении на передозировку гемцитабина следует контролировать степень цитопении и при необходимости назначить поддерживающую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия
Специфических исследований взаимодействий гемцитабина не проводилось.
Лучевая терапия
Сопутствующая лучевая терапия (одновременно с введением гемцитабина или с интервалом <7 дней до начала лечения): в данной ситуации токсичность лечения зависит от многих факторов, включая дозу гемцитабина и частоту его введения, дозу излучения, 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/м^2 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 облучения тканей (медиана объема облучаемой ткани 4795 см^3). 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/м^2 4 раза) и цисплатина (80 мг/м^2 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 приеме 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.

Несовместимость
Исследования совместимости гемцитабина не проводились. Смешивать гемцитабин с другими лекарственными препаратами не рекомендуется.

48891

Особые указания

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

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.

Необходимо проводить регулярное обследование больного и оценку функции почек и печени.

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

При появлении признаков развития нежелательных явлений со стороны дыхательной системы (например, отек легких, интерстициальный пневмонит или респираторный дистресс-синдром у взрослых), на фоне лечения гемцитабином лечение следует прекратить и назначить соответствующую терапию.

При появлении первых признаков микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстрое снижение гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение сывороточной концентрации билирубина, креатинина, азота мочевины или повышение активности лактатдегидрогеназы, гемцитабин должен быть отменен.

Увеличение длительности инфузии и частоты введений приводит к возрастанию токсичности.

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

Во время лечения и в течение 6-и месяцев после окончания терапии гемцитабином следует использовать надежные методы контрацепции. Мужчинам, получающим гемцитабин, рекомендуется прибегнуть к криоконсервации спермы до начала лечения в связи с риском бесплодия, обусловленным применением данного препарата.

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 управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

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

По 200 или 1000 мг гемцитабина, во флакон из стекла вместимостью 10 или 50 мл, укупоренный пробкой из бромбутилового каучука и колпачком типа «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 5, 10 или 48 флаконов с равным количеством инструкций по медицинскому применению в картонную коробку (для стационаров).

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

48991

Примечание:
После разведения препарат сохраняет химическую и физическую стабильность в течение 28 дней при температуре 2 - 8 °С и при комнатной температуре в растворе глюкозы 5 % или растворе натрия хлорида 0,9 % (0,1 мг/мл и 7,5 мг/мл). С микробиологической точки зрения приготовленный препарат должен быть использован немедленно. В остальных случаях препарат можно хранить в течение не более 24 ч при температуре 2 - 8 °С, если только его разведение не производилось в утвержденных асептических условиях.

Условия отпуск из аптек
По рецепту.

Производитель:
Новалек Фармасьютикал Пвт. Лтд, Индия
402-В, линия-17, корпус-1, Харинагар
Экстенсион, Бадарпур,
Нью-Дели 110044, Индия

Претензии потребителей направлять по адресу:
ООО «Джодас Экспоим»
109651 Россия, г. Москва, ул. Перерва д.11, стр. 25
тел/факс: +7 (499) 503-01-92
E-mail: Jodasexpoim@gmail.com

Представитель
ООО «Джодас Экспоим» Джиоти Лумба

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 7

4 9 9 9 1