

Состав

действующее вещество: гемцитабин;

1 флакон содержит гемцитабина гидрохлорида 2280 мг, что эквивалентно 2000 мг гемцитабина;

вспомогательные вещества: маннит (Е 421) натрия ацетат, тригидрат; натрия гидроксид.

Лекарственная форма

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий.

Основные физико-химические свойства: белого или почти белого цвета лиофилизат.

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические средства. Структурные аналоги пиримидина. Код АТС L01B C05.

Фармакодинамика

Цитотоксическое активность в клеточных культурах.

Гемцитабин проявляет значительную цитотоксическое действие на различные виды человеческих клеток рака и культивируемые мышинные клетки рака. Гемцитабин проявляет клеточно-фазовую специфичность, главным образом уничтожая клетки, проходят фазу синтеза ДНК (S-фаза), а при определенных условиях блокирует прохождение клеток через границу фазы G1/S. In vitro цитотоксическое действие гемцитабина зависит от концентрации и времени.

Противоопухолевое действие на доклинических моделях.

На животных моделях опухолей противоопухолевое действие гемцитабина зависит от графика введения. При ежедневном введении гемцитабина наблюдалась высокая летальность среди животных и минимальная противоопухолевое действие. Однако при введении гемцитабина на каждый 3-й или 4-й день в нелетальных дозах он проявляет значительную противоопухолевое действие против широкого спектра опухолей у мышей.

Механизм действия.

Гемцитабин проявляет клеточно-фазовую специфичность, главным образом уничтожая клетки, проходят фазу синтеза ДНК (S-фаза), а при определенных условиях блокирует прохождение клеток через границу фазы G1/S. In vitro цитотоксическое действие гемцитабина зависит от концентрации и времени.

Гемцитабин (dFdC) является антиметаболитом пиримидина, метаболизируется внутриклеточно под влиянием нуклеозидкиназы к активным дифосфатных (dFdCDP) и трифосфатных (dFdCTP) нуклеозидов. Цитотоксическое действие гемцитабина обусловлено ингибированием синтеза ДНК двумя активными метаболитами - дифосфатных и трифосфатных нуклеозидами.

Во-первых, дифосфатных нуклеозид (dFdCDP) ингибирует рибонуклеотидредуктазу. Этот фермент катализирует реакции, в результате которых образуются дезоксинуклеозидтрифосфаты (dCTP), для синтеза ДНК, приводит к уменьшению концентрации дезоксинуклеозидов вообще и особенно концентрации dCTP. Во-вторых, dFdCTP, инкорпорируясь в ДНК, конкурирует с dCTP.

Так же некоторые количества гемцитабина могут инкорпорироваться в РНК. Снижение внутриклеточной концентрации dCTP делает включения трифосфатных нуклеозидов в цепочку ДНК. Иpsilon-ДНК-полимеразы не способны устранять гемцитабин и восстанавливать цепи ДНК, синтезируются. После присоединения внутриклеточных метаболитов гемцитабина в ДНК к цепей ДНК, синтезируются, приобщается один дополнительный нуклеотид, что приводит к полному ингибированию дальнейшего синтеза ДНК и запрограммированной гибели клетки, известной как апоптоз.

Фармакокинетика

Фармакокинетику гемцитабина изучали в ходе семи исследований с участием 353 пациентов. В исследовании принимали участие 121 женщина и 232 мужчины в возрасте от 29 до 79 лет. Примерно 45% этих пациентов страдали немелкоклеточным раком легкого, а у 35% был диагностирован рак поджелудочной железы. При применении препарата в дозах от 500 до 2592 мг/м² с помощью инфузий в течение 0,4-1,2 часа были получены следующие фармакокинетические параметры.

Абсорбция.

Максимальная концентрация в плазме крови (полученные в течение 5 минут после завершения инфузии)

3,2-45,5 мкг/мл. Концентрации в плазме крови основного компонента после введения дозы концентрацией 1000 мг/м² в течение 30 минут превышали 5 мкг/мл через примерно 30 минут после завершения инфузии и превышали 0,4 мкг/мл через 1 час.

Распределение.

Объем распределения в центральной крови 12,4 л/м² - у женщин и 17,5 л/м² - у мужчин (индивидуальная вариабельность составляет 91,9%).

Объем распределения в периферической крови 47,4 л/м² (не зависел от пола).

Связывание с белками плазмы незначительное и им можно пренебречь.

Метаболизм

Гемцитабин быстро метаболизируется цитидиндезаминазой в печени, почках, крови и других тканях. В результате внутриклеточного метаболизма гемцитабина образуются гемцитабина моно-, ди- и трифосфата (dFdCMP, dFdCDP и dFdCTP), при этом активными считаются dFdCDP и dFdCTP. Эти внутриклеточные метаболиты обнаруживаются в плазме или моче. Основной метаболит, 2'-дезоксидифторуридин (dFdU) - неактивный и проявляется в плазме и моче.

Вывод.

Системный клиренс от 29,2 л/ч/м² до 92,2 л/ч/м² в зависимости от пола и возраста (индивидуальная вариабельность составляет 52,2%). Клиренс у женщин был примерно на 25% ниже, чем у мужчин. Несмотря на свою стремительность, клиренс у мужчин и женщин снижается с возрастом. При применении гемцитабина в рекомендуемой дозе 1000 мг/м² с помощью инфузии в течение 30 минут низкий клиренс у женщин и мужчин не является поводом для отмены препарата.

Вывод с мочой менее 10% препарата выделяется в неизменном виде.

Почечный клиренс 2-7 л/ч/м².

Период полувыведения от 42 до 94 минут в зависимости от возраста и пола. При применении препарата в рекомендованных дозах процесс вывода гемцитабина должен быть практически завершен через 5-11 часов после начала инфузии. При применении гемцитабина 1 раз в неделю препарат не аккумулируется.

Количество препарата, выводится за 1 неделю, 92-98%, из которых 99% выводится с мочой, в основном в виде dFdU, 1% дозы выводится с калом.

Кинетика dFdCTP

Этот метаболит оказывается в мононуклеарах периферической крови.

Время полного выведения - 0,7-12 часов.

Внутриклеточные концентрации повышаются пропорционально дозе гемцитабина

(35-350 мг/м²/30 мин), давая стационарные концентрации, составляющие 0,4-5 мкг/мл. При концентрациях гемцитабина в плазме крови более 5 мкг/мл концентрация dFdCTP в мононуклеарных клетках не увеличивается, что свидетельствует о насыщаемости процесса образования этого метаболита. Начальные плазменные концентрации после приема препарата в дозе 1000 мг/м²/30 мин превышают 5 мкг/мл через 30 минут после завершения инфузии и 0,4 мкг/мл в течение последующего часа.

Кинетика dFdU

Максимальная концентрация в плазме крови (через 3-15 минут после завершения инфузии препарата в дозе 1000 мг/м² в течение 30 мин) 28-52 мкг/мл.

Концентрация после введения препарата 1 раз в неделю - 0,07-1,12 мкг/мл, аккумуляция не наблюдается.

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

Образование dFdU с начального сообщения 91-98%.

Средний объем распределения в центральной крови - 18 л/м² (в диапазоне 11-22 л/м²).

Средний стационарный объем распределения (V_{ss}) - 150 л/м² (в диапазоне 96-228 л/м²).

В тканях распределяется экстенсивно.

Средний клиренс - 2,5 л/ч/м² (в диапазоне 1-4 л/ч/м²).

Выведение с мочой полное.

Комбинация гемцитабина с карбоплатином

При применении в комбинации с карбоплатином фармакокинетика гемцитабина не меняется.

Комбинация гемцитабина с паклитакселом

Анализ фармакокинетических данных показал, что при применении комбинации гемцитабина с паклитакселом фармакокинетика препаратов не меняется.

Нарушение функции почек.

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

Показания

Рак желчных протоков.

Рак мочевого пузыря. Гемцитабин в сочетании с цисплатином показан для лечения больных локально рецидивирующей или метастатический рак мочевого пузыря.

Рак молочной железы. Гемцитабин в сочетании с паклитакселом показан для лечения больных неоперабельной, локально рецидивирующей или метастатическим раком молочной железы после предыдущей адъювантной/неоадъювантной химиотерапии. Перед химиотерапией следует назначать антрациклин, если нет противопоказаний.

Рак легких немелкоклеточным. Гемцитабин в сочетании с цисплатином показан как препарат первой линии для лечения пациентов с локально прогрессирующим или метастатическим немелкоклеточным раком легких. Гемцитабин в качестве монотерапии показан для лечения пациентов пожилого возраста и пациентов со вторым функциональным статусом.

Рак яичников. Гемцитабин в сочетании с карбоплатином показан для лечения пациентов с локально прогрессирующей или метастатической эпителиальной карциномы яичников. Гемцитабин показан для лечения пациентов с рецидивом эпителиальной карциномы яичников после периода ремиссии, составлял не менее 6 месяцев, после предшествующей терапии в первой линии препаратами платины.

Рак поджелудочной железы. Гемцитабин показан для лечения пациентов с локально прогрессирующими или метастатическим аденокарциномами поджелудочной железы.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата.

Период кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Специфических исследований взаимодействия гемцитабина не проводили.

Радиотерапия.

Сопутствующая радиотерапия. Сопутствующая токсичность (одновременно или ≤ 7 дней после), вызванная терапией различными методами, зависит от многих факторов, включая дозу гемцитабина, частоту инфузий, дозу радиации, используемую технику, зону и объем облучения.

Доклинические и клинические исследования показали, что гемцитабин имеет радиосенсибилизирующую активность. В ходе одного испытания, где гемцитабин в дозе 1000 мг/м² вводили в течение периода до 6 недель вместе с терапевтическим облучением грудной клетки пациентов с недрібноклітинним раком легких, наблюдалась значительная токсичность в виде тяжелого, угрожающего жизни мукозита, в частности в виде эзофагита и пневмонита, особенно у пациентов, для лечения которых применяли радиотерапию в больших дозах (медиана лечения объемом 4,795 см³). В ходе последующих исследований было предложено, что целесообразно вводить гемцитабин в низких дозах с сопутствующей лучевой с ожидаемой токсичностью, как было сделано в ходе исследования II фазы немелкоклеточного рака легких, где облучения грудной клетки в дозе 66 Gy применяли вместе с введением гемцитабина (600 мг/м², 4 раза) и цисплатина (80 мг/м², дважды) в течение 6 недель. Оптимальный режим безопасного применения гемцитабина с терапевтическими дозами облучения еще не определен для всех типов опухолей.

Несопутствующая радиотерапия (> 7 дней). Анализ данных не выявил повышение токсичности при применении гемцитабина более 7 дней до или после облучения кроме случаев проявления «радиационной памяти». Данные показывают, что применение гемцитабина можно начинать после того, как острые эффекты облучения проходят минимум через неделю после радиотерапии.

Сообщалось о повреждении тканей облученных зон после радиотерапии (например эзофагит, колиты и пневмониты) при применении как с сопутствующим, так и с несупутным назначению гемцитабина.

Другие.

Совместное применение живых ослабленных вакцин, в том числе вакцины против желтой лихорадки, не рекомендуется из-за риска возникновения системного, возможно, летального заболевания, в частности у пациентов с иммуносупрессией.

Особенности применения

Особенности приготовления раствора для инфузий.

Как и в случае с другими цитостатиками, следует уделять большое внимание приготовлению и применению раствора для инфузий. К работе с цитотоксическими препаратами беременные не допускаются. Восстановление препарата необходимо осуществлять персоналу, прошедшему соответствующую подготовку. Приготовление раствора для инфузий нужно проводить в защитном боксе и с использованием перчаток и защитных плащей. Если работа в защитном боксе невозможна, необходимо использовать маску и защитные очки.

Попадания раствора в глаза может вызвать сильное раздражение. В таком случае необходимо немедленно тщательно промыть глаза водой. Если раздражение не исчезает, нужно обратиться к врачу. В случае попадания раствора на кожу следует немедленно промыть кожу водой.

При увеличении инфузии и частоты введения доз токсичность.

Гематологическая токсичность.

Применение гемцитабина-Виста может повлечь миелосупрессии, что проявляется в лейкопении, тромбоцитопении и анемии, а это в отдельных случаях требует прекращения лечения. Лечение пациентов с нарушением опорно-мозговой функции следует начинать с осторожностью. Как и при применении других методов цитотоксической терапии, при применении гемцитабина-Виста с одновременным использованием других методов химиотерапии следует учитывать возможность возникновения кумулятивной миелосупрессии.

Пациенты, получающие Гемцитабин-Виста, должны находиться под пристальным наблюдением. Перед началом каждого курса необходимо проверять количество тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов. Дозу гемцитабина-Виста можно

уменьшать или можно отложить введение дозы в случае обнаружения угнетение костного мозга (миелосупрессии). В то же время миелосупрессия является кратковременной и зачастую не приводит к уменьшению дозы или прекращения терапии.

Количество периферических клеток крови может снижаться и после прекращения терапии гемцитабином. У пациентов с нарушенной функцией костного мозга необходимо с осторожностью назначать лечение. Как и при лечении другими цитотоксическими агентами, необходимо учитывать риск возникновения кумулятивного угнетение костного мозга в случае назначения гемцитабина с другими препаратами для химиотерапии.

Печеночная и почечная недостаточность.

Применение гемцитабина-Виста пациентам с сопутствующими метастазами в печени или гепатитом, алкоголизмом или циррозом печени в анамнезе может привести к увеличению печеночной недостаточности. Периодически следует проводить лабораторную оценку почечных и печеночных показателей (включая вирусологические исследования).

Гемцитабин-Виста следует с осторожностью назначать пациентам с печеночной недостаточностью или почечной недостаточностью, поскольку в ходе клинических исследований получено недостаточно данных, чтобы рекомендовать точные дозы для таких пациентов.

Сопутствующая радиотерапия.

В ходе сопутствующей радиотерапии (вместе или ≤ 7 дней после) сообщали о токсичности.

Живые вакцины.

Не рекомендуется применение вакцины против желтой лихорадки и других живых ослабленных вакцин пациентам, которые получают лечение гемцитабином.

Синдром обратной задней энцефалопатии.

Сообщалось о случаях развития синдрома обратной задней энцефалопатии (PRES) с потенциально тяжелыми последствиями у пациентов, получавших лечение гемцитабином в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. У большинства пациентов, получавших гемцитабин и в которых сообщали о случаях синдрома обратной задней энцефалопатии (PRES), наблюдались острая гипертензия и эпилептические

припадки, также у пациентов могли быть и другие симптомы, такие как головная боль, летаргия, спутанность сознания и потеря зрения.

Вышеуказанное состояние (синдром) диагностируется с помощью магнитно-резонансной терапии (МРТ). Синдром обратной задней энцефалопатии (PRES) является обратным по состоянию при условии применения надлежащих мер поддерживающей терапии. Если синдром обратной задней энцефалопатии (PRES) развивается в ходе терапии гемцитабином следует прекратить терапию и начать проведение поддерживающих мероприятий, в частности осуществление контроля артериального давления, противосудорожная терапия.

Сердечно-сосудистая система. Через риск развития сердечных или сосудистых нарушений, связанных с применением гемцитабина, особое внимание следует уделять при назначении гемцитабин-Виста пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе.

Синдром «капиллярного просачивания».

Сообщалось о синдроме «капиллярного просачивания» у пациентов, получавших гемцитабин при монотерапии или при комбинированном применении с другими препаратами для химиотерапии. При условии заблаговременного выявления и применения соответствующей терапии синдром «капиллярного просачивания» обычно поддается лечению, но сообщали и о летальном исходе. Это состояние возникает из-за повышенной системную сосудистую проницаемость, при которой жидкость и протеины из внутрисосудистого пространства просачиваются в интерстиций. Сообщалось о следующих клинических признаках: генерализованный отек, увеличение массы тела, гипоальбуминемия, тяжелая форма гипотензии, острая почечная недостаточность, отек легких. Введение препарата следует прекратить при появлении первых признаков синдрома «капиллярного просачивания» и применить соответствующую терапию. Синдром «капиллярного просачивания» может появиться на поздних циклах, его обычно связывают с дистресс-синдромом у взрослых.

Респираторная система.

Сообщалось о влиянии на легкие, иногда очень сильный (такой как отек легких, интерстициальный пневмонит или респираторный дистресс синдром взрослых (РДСВ)). Если такие явления развиваются, следует подумать о прекращении лечения гемцитабина. Улучшить состояние можно, заблаговременно приняв меры симптоматической терапии.

Выделительная и мочеполовая система

Гемолитико-уремический синдром (ГУС.)

Клинические данные, связанные с гемолитико-уремический синдромом (ГУС), редко отмечались в постмаркетинговых данных у пациентов, получавших Гемцитабин-Виста. Гемолитико-уремический синдром (ГУС) потенциально опасен для жизни. Введение препарата следует прекратить при появлении первых признаков какого-либо доказательства микроангиопатической гемолитической анемии, например, при быстром снижении вmistу гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышении уровня билирубина, креатинина сыворотки крови, мочевины или лактатдегидрогеназы. Почечная недостаточность может не быть обратной даже в случае прекращения терапии и может появиться потребность в диализе.

Фертильность.

В ходе исследований фертильности гемцитабин вызывал у мышей-самцов гипосперматогенез. Таким образом, мужчинам, получающим лечение гемцитабином, не рекомендуется планировать рождение детей в ходе и в течение 6 месяцев после терапии. Учитывая возможность потери фертильности результате терапии гемцитабином, мужчинам рекомендуется принять меры по хранению спермы перед началом лечения.

Согласно доклиническим данным гемцитабин является мутагенным в мутационном тест *in vitro* и в микронуклеарном тесте на клетках костного мозга *in vivo*

Натрий.

Пациентам, находящимся на контролируемой натриевой диете, следует учитывать содержание натрия в следующем количестве:

1 флакон гемцитабин-Виста, дозировка по 2000 мг содержит 35,6 мг (> 1 ммоль) натрия, то есть натрий почти отсутствует.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Никаких исследований по изучению способности влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами не проводили. Поскольку Гемцитабин-Виста может вызывать сонливость от легкой до умеренной, особенно в сочетании с алкоголем, пациентам необходимо избегать эксплуатации технических средств, управление автомобилем, пока вышеупомянутое явление не исчезнет.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

Нет адекватных данных по применению гемцитабина беременным. Исследования на животных показали репродуктивной токсичности. Учитывая результаты исследований на животных и механизм действия, не следует применять гемцитабин в период беременности, кроме случаев очевидной необходимости. Необходимо рекомендовать женщинам беременеть в ходе лечения гемцитабином и сообщать врачу о том, что они забеременели во время применения гемцитабина.

Кормления грудью.

Неизвестно, проникает гемцитабин в грудное молоко и не исключено появление побочных реакций у младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Поэтому следует прекратить кормление грудью в течение лечения гемцитабином.

Фертильность.

В ходе исследований фертильности гемцитабин вызывал у мышей-самцов гипосперматогенез. Таким образом, мужчинам, получающих лечение гемцитабином, не рекомендуется планировать рождение детей в ходе и в течение 6 месяцев после терапии. Учитывая возможность потери фертильности результате терапии гемцитабином, мужчинам рекомендуется принять меры по хранению спермы перед началом лечения.

Способ применения и дозы

Гемцитабин необходимо применять только в отделениях, специализирующихся на проведении цитотоксической химиотерапии, под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии.

Рекомендуемые дозы.

Рак желчных протоков.

Монотерапия. Взрослые. Рекомендуемая доза Гемцитабин-Виста - 1000 мг/м², что следует вводить в течение 30 минут. Инфузию проводить 1 раз в неделю 3 недели подряд, затем 1 неделя перерыв. Этот четырехнедельный цикл повторять. Уменьшение дозы с каждым циклом или в течение какого-то 1 цикла может происходить в зависимости от величины токсичности, которой подвергается пациент.

Комбинированное применение. Взрослые. Гемцитабин-Виста в комбинации с цисплатином: рекомендуется применять цисплатин 70 мг/м² в 1-й день цикла путем инфузии, далее вводить гемцитабин-Виста в дозе 1250 мг/м². Гемцитабин-Виста вводить в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла путем 30-минутной инфузии. Этот 3-недельный цикл повторять. Уменьшение дозы с каждым циклом или в течение какого-то одного цикла можно применять в зависимости от степени токсичности, которой подвергается пациент.

Рак легких немелкоклеточным

Монотерапия. Взрослые. Рекомендована доза составляет 1000 мг/м² и вводится путем 30-минутной инфузии 1 раз в неделю в течение 3 недель, после чего делается недельный перерыв. Четырехнедельный цикл повторяется. Уменьшение дозы с каждым циклом или в течение какого-то одного цикла можно проводить в зависимости от степени токсичности, которой подвергается пациент.

Комбинированное применение. Взрослые. Рекомендованная доза составляет 1250 мг/м² и вводится путем внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. Дозу препарата можно уменьшать с каждым циклом или в течение какого-то одного цикла в зависимости от степени токсичности, которой подвергается больной. Цисплатин вводить рекомендованная доза 75-100 мг/м² 1 раз в 3 недели цикла.

Рак поджелудочной железы

Взрослые. Рекомендованная доза Гемцитабин-Виста составляет 1000 мг/м², что вводится путем внутривенного вливания в течение 30 минут 1 раз в неделю в течение 7 недель, после чего делается недельный перерыв. Следующие циклы состоят из щотижневых инфузий в течение 3 недель подряд с перерывом каждого 4-й недели. Уменьшение дозы с каждым циклом или в течение какого-то одного цикла может происходить в зависимости от степени токсичности, которой подвергается пациент.

Рак мочевого пузыря

Комбинированное применение. Взрослые. Рекомендованная доза Гемцитабин-Виста - 1000 мг/м², что вводится путем внутривенной 30-минутной инфузии. Эту дозу следует давать в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла в комбинации с цисплатином. Цисплатин дается рекомендованная доза 70 мг/м² в первый день после Гемцитабин-Виста или в другой день каждого 28-дневного цикла. Затем этот 4-недельный цикл повторяется. Уменьшение дозы с каждым циклом или в течение какого-то одного цикла можно применять в зависимости от степени токсичности, которой подвергается пациент.

Рак молочной железы

Комбинированное применение. Взрослые. Гемцитабин-Виста в комбинации с паклитакселом рекомендовано вводить в таком режиме: паклитаксел (175 мг/м) вводить в 1-й день в течение 3-часовой инфузии, после него вводить гемцитабин (1250 мг/м) в течение 30-минутной инфузии в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. Дозу препарата можно уменьшать с каждым циклом или в течение какого-то одного цикла в зависимости от степени токсичности, которой подвергается больной. Перед первым введением комбинации гемцитабина и паклитаксела у пациентов должно быть абсолютное количество гранулоцитов менее 1500 (x10⁹/л).

Рак яичников

Комбинированное применение. Взрослые. Гемцитабин-Виста в комбинации с карбоплатином рекомендуется вводить в дозах: гемцитабин 1000 мг/м² в течение 30-минутного вливания в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла. В 1-й день цикла после Гемцитабин-Виста вводить карбоплатин в дозе обеспечивает AUC 4 мг/мл * мин. Дозу препарата можно уменьшать с каждым циклом или в течение какого-то одного цикла в зависимости от степени токсичности, которой подвергается больной.

Контроль токсичности и модификация дозы, связанная с токсичностью.

Модификация дозы, связанная с негематологической токсичностью.

Для выявления негематологической токсичности необходимо проводить периодическое объективное обследование и проверку функций почек и печени. Уменьшение дозы с каждым циклом или в течение какого-то одного цикла можно проводить в зависимости от степени токсичности, которой подвергается пациент.

В общем при обнаружении негематологической токсичности значительной степени (степень III или IV), кроме тошноты или рвоты, дозу Гемцитабин-Виста можно уменьшать или можно отложить введение дозы при наличии гематологической токсичности по усмотрению врача. Пока, по мнению врача, токсичности не будет скорректирована, от лечения следует воздержаться.

Модификация дозы, связанная с гематологической токсичности.

В начале цикла лечения.

У пациентов, получающих Гемцитабин-Виста, перед применением каждой дозы следует определять количество тромбоцитов и гранулоцитов. Абсолютное количество гранулоцитов перед началом цикла должна составлять не менее 1500

(× 106/л), а тромбоцитов - 100000 (× 106/л).

В течение цикла лечения.

В случае необходимости дозу гемцитабина-Виста можно уменьшать или можно отложить введение дозы при наличии гематологической токсичности, как описано ниже:

Модификация дозы гемцитабина-Виста в течение цикла лечения по показаниям: рак мочевого пузыря, немелкоклеточным раком легких, рак поджелудочной железы при монотерапии или при комбинированном применении с цисплатином			
Абсолютное количество гранулоцитов (×106/л)		Количество тромбоцитов (×106/л)	Процент стандартной дозы Гемцитабина-Виста (%)
> 1000	и	> 100000	100
500-1000	или	50000-100000	75
< 500	или	< 50000	отложить введение дозы *

* От введения дозы в течение цикла следует воздерживаться, пока абсолютное количество гранулоцитов не достигнет значения не менее 500 (× 106/л), а тромбоцитов - 50000 (× 106/л).

Модификация дозы гемцитабина в течение цикла лечения по показаниям: рак молочной железы при комбинированном применении с паклитакселом			
Абсолютное количество гранулоцитов (x106/л)		Количество тромбоцитов (x106/л)	Процент стандартной дозы Гемцитабина-Виста (%)
> 1200	и	> 75000	100
1000-1200	или	50000-75000	75
700-1000	и	≥ 50000	50
< 700	или	< 50000	отложить введение дозы *

* Введение дозы не будет восстановлено в течение цикла. Лечение начнется с первого дня следующего цикла, как только абсолютное количество гранулоцитов достигнет значения не менее 1500 (x10⁶/л), а тромбоцитов - 100000 (x10⁶/л).

Модификация дозы гемцитабина в течение цикла лечения по показаниям: рак яичников при комбинированном применении с карбоплатином			
Абсолютное количество гранулоцитов (x10 ⁶ /л)		Количество тромбоцитов (x10 ⁶ /л)	Процент стандартной дозы Гемцитабина-Виста (%)
> 1500	и	≥ 100000	100
1000- 1500	или	75000-100000	75
< 1000	или	< 75000	отложить введение дозы *

* Введение дозы не будет восстановлено в течение цикла. Лечение начнется с первого дня следующего цикла, как только абсолютное количество гранулоцитов достигнет значения не менее 1500 (x10⁶/л), а тромбоцитов - 100000 (x10⁶/л).

Модификация дозы, связанная с гематологической токсичности в течение последующих циклов, для всех показаний

Дозы гемцитабина следует уменьшить до 75% от первоначальной дозы вводилась в начале лечения, в случае таких проявлений гематологической токсичности:

- Абсолютное количество гранулоцитов <500 × 10⁶/л в течение более 5 суток
- Абсолютное количество гранулоцитов <100 × 10⁶/л в течение более 3 суток
- Фебрильная нейтропения
- Количество тромбоцитов <25000 × 10⁶/л
- Отложения цикла в связи с проявлениями токсичности более чем на 1 неделю.

Методы применения

Гемцитабин хорошо переносится в течение проведения инфузии и его можно вводить при амбулаторном лечении. В случае экстравазации необходимо немедленно прекратить введение инфузии и продолжить ввод в другой сосуд. Необходимо тщательно контролировать состояние пациента после проведения инфузии.

Особые группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста (>65 лет) Препарат хорошо переносится пациентами в возрасте от 65 лет. Нет оснований считать, что необходимые корректировки дозы у пациентов пожилого возраста, кроме тех, которые уже рекомендованы для всех пациентов.

Дети. Гемцитабин не рекомендуется применять детям в связи с тем, что недостаточно данных по эффективности и безопасности в этой группе пациентов.

Пациенты с печеночной или почечной недостаточностью.

Гемцитабин с осторожностью назначать пациентам с печеночной недостаточностью или почечной недостаточностью, поскольку в ходе клинических исследований получено недостаточно данных, чтобы рекомендовать точные дозы для таких пациентов.

Инструкции по приготовлению раствора (и дальнейшего разведения, если это необходимо). Единственным испытуемым растворителем для стерильного порошка Гемцитабин-Виста является 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций без консервантов.

В соответствии со значениями растворимости максимальная концентрация для гемцитабина-Виста после приготовления раствора составляет 40 мг/мл. При концентрациях более 40 мг/мл может быть неполное растворение препарата, поэтому таких концентраций нужно избегать.

1. Приготовление раствора и дальнейшее его разведения нужно осуществлять в асептических условиях.
2. Для приготовления раствора добавить не менее 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций во флакон, содержащий 200 мг порошка гемцитабина, или 25 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций во флакон, содержащий 1000 мг порошка гемцитабина, или 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций во флакон, содержащий 2000 мг порошка гемцитабина. Общий объем после растворения составляет 5,26 мл (флаконы, содержащие 200 мг гемцитабина) и 26,3 мл (флаконы, содержащие 1000 мг гемцитабина) и 52,6 мл (флаконы, содержащие 2000 мг гемцитабина). Взболтать, чтобы растворить. Каждое из этих разведенных обеспечивает концентрацию гемцитабина 38 мг/мл, учитывающий объем замещения лиофилизат. Возможно дальнейшее разведение приготовленного раствора 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций без консервантов. Полученный раствор должен быть прозрачным или слегка желтоватого

цвета.

3. Средства для парентерального введения необходимо проверять перед введением на наличие посторонних частиц и изменение окраски. При наличии посторонних частиц раствор нельзя применять.

Неиспользованный раствор или отходы следует уничтожить в соответствии с действующим законодательством.

Дети

Гемцитабин не рекомендуется назначать детям из-за недостаточной информации о безопасности и эффективности лечения этой группы пациентов.

Передозировка

Известного антидота в случае передозировки гемцитабина нет. Клинически допустимая токсичность наблюдалась при назначении дозы до 5700 мг/м² путем 30-минутной инфузии каждые 2 недели. В случае подозрения на передозировку необходимо осуществлять контроль состояния пациента с проведением соответствующих анализов крови, в случае необходимости следует назначать симптоматическую терапию.

Побочные реакции

Наиболее распространенными побочными эффектами, связанными с лечением гемцитабином, о которых чаще всего сообщали: тошнота и рвота, повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ / АЛТ) и щелочной фосфатазы наблюдались примерно у 60% пациентов; о протеинурии и гематурии сообщали примерно у 50% пациентов; одышка наблюдалась у 10-40% пациентов (наибольшая частота наблюдалась больных раком легких) аллергические кожные реакции наблюдались у 25% пациентов, а у 10% они сопровождались зудом.

Частота и тяжесть побочных эффектов зависят от дозы гемцитабина, скорости инфузии и интервалов между приемами. Дозозависимы нежелательные реакции включают снижение уровня тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов. При комбинированной химиотерапии частота и тяжесть побочных эффектов растут.

Таблица с побочными реакциями и частотой появления.

В каждой группе побочные реакции предоставлены в порядке уменьшения проявлений, с частотой: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$).

Органы и системы	Частота
Со стороны кроветворной и лимфатической системы	<p><u>очень часто</u></p> <p>лейкопения (Нейтропения III степени = 19,3%; IV степени = 6%)</p> <p>Угнетение костного мозга чаще всего является по силе от незначительного до умеренного и больше влияет на количество гранулоцитов</p> <p>тромбоцитопения анемия</p> <p><u>часто</u></p> <p>фебрильная нейтропения</p> <p><u>очень редко</u></p> <p>тромбоцитоз</p>
Со стороны иммунной системы	<p><u>Очень редко</u></p> <p>анафилактоидные реакции</p>
Со стороны метаболизма и питания	<p><u>Часто</u></p> <p>Анорексия</p>

<p>Со стороны нервной системы</p>	<p><u>Часто</u></p> <p>Головная боль сонливость бессонница</p> <p><u>Нечасто</u></p> <p>Нарушение мозгового кровообращения</p> <p><u>Очень редко</u></p> <p>Синдром обратной задней энцефалопатии</p>
<p>Со стороны сердечно-сосудистой системы</p>	<p><u>Нечасто</u></p> <p>Аритмии, чаще всего суправентрикулярные по происхождению сердечная недостаточность</p> <p><u>Редко</u></p> <p>инфаркт миокарда Клинические проявления периферического васкулита и гангрены артериальная гипотензия</p> <p><u>Очень редко</u></p> <p>Синдром «капиллярного просачивания»</p>

<p>Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения</p>	<p><u>Очень часто</u></p> <p>Одышка (чаще легкая и проходит без лечения)</p> <p><u>Часто</u></p> <p>Кашель Ринит</p> <p><u>Нечасто</u></p> <p>интерстициальный пневмонит Бронхоспазм (чаще легкий и преходящий, но может возникнуть необходимость парентерального лечения)</p> <p><u>Редко</u></p> <p>отек легких Дистресс-синдром у взрослых</p>
<p>Со стороны пищеварительной системы</p>	<p><u>Очень часто</u></p> <p>тошнота рвота</p> <p><u>Часто</u></p> <p>диарея Стоматит и появление язв в ротовой полости запор</p> <p><u>Очень редко</u></p> <p>ишемический колит</p>

<p>Со стороны гепатобилиарной системы</p>	<p><u>Очень часто</u></p> <p>Повышение уровня печеночных ферментов, таких как аспартат-аминотрансфераза (AST), аланин-аминотрансфераза (ALT) и ЩФ</p> <p><u>Часто</u></p> <p>Повышение уровня билирубина</p> <p><u>Нечасто</u></p> <p>Серьезная гепатотоксичность, что приводит к печеночной недостаточности и летальному исходу</p> <p><u>Редко</u></p> <p>Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (GGT)</p>
---	--

<p>Со стороны кожи и подкожной ткани</p>	<p><u>Очень часто</u></p> <p>Аллергические высыпания на коже, которые часто сопровождаются зудом облысение</p> <p><u>Часто</u></p> <p>зуд потливость</p> <p><u>Редко</u></p> <p>Кожные реакции, в частности десквамация, и буллезные высыпания на коже язвы пузырьковые формирования шелушение</p> <p><u>Очень редко</u></p> <p>Токсический эпидермальный синдром Синдром Стивенса-Джонсона</p>
<p>Со стороны опорно-двигательного аппарата</p>	<p><u>Часто</u></p> <p>Боль в спине миалгия</p>
<p>Со стороны выделительной и мочеполовой системы</p>	<p><u>Часто</u></p> <p>Гематурия умеренная протеинурия</p> <p><u>Нечасто</u></p> <p>почечная недостаточность Гемолитический уремический синдром</p>

Общие расстройства	<p><u>Очень часто</u></p> <p>Гриппоподобни симптомы, о которых чаще всего сообщали: лихорадка, головная боль, озноб, миалгия, астения и отсутствие аппетита. Кашель, ринит, недомогание, потливость и расстройства сна - симптомы, о которых также было сообщено.</p> <p>Отеки, в том числе периферические (в том числе на лице), что исчезали с прекращением лечения</p> <p><u>Часто</u></p> <p>лихорадка астения озноб</p> <p><u>Редко</u></p> <p>Умеренные кожные реакции в месте инъекции</p>
Повреждения, отравления и осложнения при проведении процедуры	<p><u>Редко</u></p> <p>радиотоксичность «Радиационная память»</p>

Комбинированное применение при раке молочной железы.

Частота случаев явлений гематологической токсичности III и IV степени, в частности нейтропении, повышается при комбинированном применении гемцитабина с паклитакселом, хотя повышение частоты возникновения этих побочных реакций не ассоциировано с повышенной частотой возникновения инфекций или геморрагических явлений. Слабость и фебрильная нейтропения наблюдаются чаще при комбинированном применении гемцитабина с паклитакселом. Слабость, не ассоциировано с анемией, обычно проходит после первого цикла терапии.

Побочные явления III и IV степени при монотерапии паклитакселом по сравнению с комбинированным применением гемцитабина с паклитакселом				
	Количество пациентов (%)			
	Монотерапия паклитакселом (N=259)		Комбинированное применение гемцитабина с паклитакселом (N=259)	
	Степень III	Степень IV	Степень III	Степень IV
Лабораторные показатели				
Анемия	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Тромбоцитопения	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Нейтропения	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Нелабораторные показатели				
Фебрильная нейтропения	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Слабость	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Диарея	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Моторная нейтропатия	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Сенсорная нейтропатия	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

* Нейтропения IV степени, которая длилась более 7 дней, наблюдалась в 12,6% пациентов при комбинированном применении и у 5% пациентов при применении только паклитаксела.

Комбинированное применение при раке мочевого пузыря

Побочные явления III и IV степени при применении МВДЦ (метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин) по сравнению с комбинированным применением гемцитабина с цисплатином		
	Количество пациентов (%)	
	Комбинация МВДЦ (N=196)	Комбинированное применение гемцитабина с цисплатином (N=200)

	Степень III	Степень IV	Степень III	Степень IV
Лабораторные показатели				
Анемия	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Тромбоцитопения	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Нелабораторные показатели				
Тошнота и рвота	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Диарея	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Инфекция	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Стоматит	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Комбинированное применение при раке яичников

Побочные явления III и IV степени при монотерапии паклитакселом по сравнению с комбинированным применением гемцитабина с карбоплатином				
	Количество пациентов (%)			
	Карбоплатин (N=174)		Комбинированное применение гемцитабина с карбоплатином (N=175)	
	Степень III	Степень IV	Степень III	Степень IV
Лабораторные показатели				
Анемия	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Нейтропения	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Тромбоцитопения	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Лейкопения	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Нелабораторные показатели				
Геморания	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Фебрильная нейтропения	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Инфекция без нейтропении	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Явление сенсорной нейропатии также наблюдалось чаще при комбинированном применении по сравнению с применением только карбоплатина.

Срок годности

3 года.

Восстановленные растворы Гемцитабин-Виста остаются химически и физически стабильными протягом 24 часов при хранении при температуре не выше 25 ° С.

С микробиологической точки зрения, разбавленный раствор следует применять немедленно.

Растворы восстановленного гемцитабина запрещается охлаждать, поскольку возможна кристаллизация.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 2000 мг гемцитабина во флаконе; по 1 флакону в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Актавис Италия С.п.А.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Виа Пастер, 10 - 20014 Нервиано (Милан), Италия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).