Гемцитабин Медак



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий белого или почти белого цвета.

	1 фл.
гемцитабина гидрохлорид	1138.5 мг,
что соответствует содержанию гемцитабина	1000 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, натрия ацетата тригидрат, натрия гидроксид, хлористоводородная кислота.

Флаконы (1) - пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий белого или почти белого цвета.

	1 фл.
гемцитабина гидрохлорид	1707.8 мг,
что соответствует содержанию гемцитабина	1500 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, натрия ацетата тригидрат, натрия гидроксид, хлористоводородная кислота.

Флаконы (1) - пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий белого или почти белого цвета.

	1 фл.
гемцитабина гидрохлорид	227.7 мг,
что соответствует содержанию гемцитабина	200 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, натрия ацетата тригидрат, натрия гидроксид, хлористоводородная кислота.

Флаконы (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевое средство, антиметаболит группы аналогов пиримидина, подавляет синтез ДНК. Проявляет циклоспецифичность, действуя на клетки в фазах S и GI/S. Метаболизируется в клетке под действием нуклеозидкиназ до активных дифосфатных и трифосфатных нуклеозидов. Дифосфатные нуклеозиды ингибируют действие рибонуклеотидредуктазы (единственного фермента, катализирирующего 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 запрограммированной гибели клетки (апоптоз).

Гемцитабин является также сильным радиосенсибилизирующим средством даже в концентрациях более низких, чем цитотоксические.

Фармакокинетика

C_{max} гемцитабина (от 3.2 мкг/мл до 45.5 мкг/мл) достигается через 5 минут после окончания инфузий. Фармакокинетический анализ исследований с однократным и многократным введением доз показывает, что V_d 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 (dFdCMP, dFdCDPи dFdCTP), из которых активными считаются dFdCDPи dFdCTP.

Гемцитабин быстро выводится из организма с мочой в основном в виде неактивного метаболита 2’-дезокси-2', 2’-дифторуридина. Менее 10% введённой в/в дозы обнаруживается в моче в форме неизменённого гемцитабина. Системный клиренс, который колеблется примерно от 30 л/ч/м^2 до 90 л/ч/м^2, зависит от возраста и пола: скорость выведения у женщин примерно на 25% ниже, чем у мужчин; как у мужчин, так и у женщин скорость выведения снижается с возрастом.

$T_{1/2}$ колеблется от 42 мин до 94 мин. При соблюдении рекомендованного режима дозирования полное выведение гемцитабина происходит в течение 5-11 ч от начала ннфузии. 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 легкого в качестве терапии первой линии в комбинации с цисплатином, 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 адьювантной 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 платиносодержаших препаратов;

— местнораспространенный или метастатический рак поджелудочной железы;

— местнораспространенный или метастатический рак шейки матки.

Относится к болезням:

- Рак
- Рак легких
- Рак молочной железы
- Рак шейки матки
- Рак яичников
- Уретрит

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 в анамнезе, 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).

Способ применения и дозы:

Гемцитабин вводится в/в 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 70-100 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 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 посте неоадъювантной терапии, включающей антрациклины; рекомендуемая доза препарата - 1250 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни в сочетании с паклитакселом в дозе 175 мг/м^2, который вводится в 1-й день каждого 21-дневного цикла в/в капельно примерно в течение 3 ч, перед введением гемцитабина.

Уротелиалъный 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 AUC4.0 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 местнораспространенном 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 в дозе 70 мг/м^2 посте введения гемцитабина в 1-й день цикла на фоне гипергидратации.

Корректор дозы препарата в связи с явлениями гематологической токсичности

Начало цикла лечения

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

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

В случае развития гематологической токсичности во время проведения цикла терапии доза гемцитабина может быть уменьшена, либо ее введите 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 восстановлении 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 каст)		**Количество тромбоцитов (в 1 мкл)**	**% от стандартной дозы**
> 1500	и	≥ 100000	100
1000 - 1500	или	75000 - 100000	50
< 1000	или	< 75000	Отмена введения*

* Лечение в рамках цикла не возобновляется. Очередное введение гемцитабина проводится в 1 день очередного цикла при достижения 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 чиста нейтрофилов < 500/мкл, продолжающееся более 5 дней;

— снижение абсолютного числа нейтрофилов < 100/мкл, продолжающееся более 3 дней;

— фебрильная нейтропения;

— снижение чиста тромбоцитов < 25000/мкл;

— 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 дозировки в зависимости от решения лечащего врача. Решение о возобновлении лечения принимает врач.

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 препарата во флакон медленно вводят необходимое количество 0.9% раствора натрия хлорида для инъекций (не менее количества, указанного в таблице ниже)и аккуратно встряхивают флакон до полного растворения содержимого.

Дозировка препарата во флаконе	Необходимый объем 0.9% раствора натрия хлорида для инъекций	Объем восстановленного раствора	Концентрация гемцитабина в растворе
200 мг	5 мл	5.26 мл	38 мг/мл
1000 мг	25 мл	26.3 мл	38 мг/мл
1500 мг	37.5 мл	39.5 мл	38 мг/мл

Полученный раствор должен быть прозрачным.

Максимальная концентрация восстановленного раствора гемцитабина не должна превышать 38 мг/мл, так как при более высоких концентрациях возможно неполное растворение препарата.

Приготовленный раствор гемцитабина, содержащий нужную дозу препарата, перед введением разбавляют 0.9 % раствором натрия хлорида для инъекций в количестве, достаточном для 30-минутной в/в инфузии.

Перед парентеральным введением раствора препарата следует убедиться в отсутствии в нем нерастворенных частиц и изменения цвета раствора

Приготовленный раствор препарата предназначен только для однократного применения.

Весь неиспользованный препарат должен быть утилизирован.

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; частота не может быть оценена на основании имеющихся данных — ишемический колит, токсическое поражение печени, включая печеночную недостаточность с летальным исходом.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто - гематурия и протеинурия легкой степени; частота не может быть оценена на основании имеющихся дачных - острая почечная недостаточность, клинические признаки и симптомы, схожие с гемолитико-уремическим синдромом (снижение гемоглобина, тромбоцитопения, увеличение содержания 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; частота не может быть оценена - синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - одышка; часто - кашель, ринит, нечасто -бронхоспазм, интеретициальная пневмония; частота не может быть оценена - отек легкого, острый респираторный дистресс-синдром.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - снижение артериального давления, инфаркт миокарда, частота не может быть оценена - аритмия (в основном суправентрикулярнная), сердечная недостаточность, клинические признаки периферического васкулита и гангрены.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, повышенная сонливость, бессонница; частота не может быть оценена - инсульт.

Прочие: очень часто - чувство недомогания, гриппоподобный синдром, периферические отеки; часто - повышение температуры тела, озноб, астения, боли в спине, миалгия; редко - отечность лица, реакции в месте введения; очень редко - анафилактические реакции.

Передозировка:

Симптомы: миелодепрессия, парестезия, выраженная кожная сыпь. При введении гемцитабина в дозах до 5700 мг/м^2 в/в капельно за 30 минут каждые 2 недели признаков передозировки не наблюдалось. Антидот для гемцитабина неизвестен.

При подозрении на передозировку гемцитабина следует контролировать степень цитопении и при необходимости назначить симптоматическую терапию.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказан: беременность и период кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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 радиосенсибилзирующей 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 се 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).

Иммунодепресанты (азатиоприн, хлорамбуцил, глюкокортикостероиды, циклофосфамид, циклоспорин, меркаптопурин) увеличивают риск развития инфекций.

Другие виды взаимодействия

При одновременном применении 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. Поэтому из-за риска системных, возможно летальных осложнений, особенно у больных со сниженным иммунным статусом, интервал между применением гемцитабина и таких вакцин должен быть не менее 3 месяцев или более (до 12 месяцев) в зависимости от иммунного статуса больного.

Исследования совместимости гемцитабина не проводились. Нельзя смешивать гемцитабин с другими лекарственными препаратами.

Особые указания и меры предосторожности:

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.

Обычно подавление функции костного мозга носит краткосрочный характер, не требует снижения дозы и редко приводит к необходимости прерывания лечения. Показатели периферической крови могут продолжать ухудшаться после прерывания терапии гемцитабином.

При применении гемцитабина в комбинации с другими противоопухолевыми химиопрепаратами необходимо учитывать риск кумулятивного подавления функции костного мозга.

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.

Риск кожных реакций возрастает при наличии лучевой терапии в анамнезе.

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

При лечении пациентов, находящихся на контролируемой натриевой диете следует учитывать содержание в препарате натрия в следующих количествах:

флакон 200 мг Гемцитабина медак содержит 3.5 мг (< 1 ммоль) натрия,

флакон 1000 мг Гемцитабина медак содержит 17.5 мг (< 1 ммоль) натрия,

флакон 1500 мг Гемцитабина медак содержит 26.3 мг (< 1 ммоль) натрия.

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 выполнять такие действия. В период лечения гемцитабином необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

С осторожностью при нарушении функции почек. Во время лечения необходимо проводить регулярное обследование больного и оценку функции почек.

При нарушениях функции печени

С осторожностью при нарушении функции печени, при метастатическом поражении печени, гепатите. Во время лечения необходимо проводить регулярное обследование больного и оценку функции печени. Введение гемцитабина при метастазах в печени, при гепатите и алкоголизме в анамнезе, а также при циррозе печени увеличивает риск развития печеночной недостаточности.

Применение в пожилом возрасте

Препарат хорошо переносится пациентами старше 65 лет. Специфические рекомендации по изменению дозы препарата для данной популяции отсутствуют.

Применение в детском возрасте

Противопоказан детям до 18 лет (отсутствие достаточных данных по эффективности и безопасности).

Условия хранения:

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности. 2.5 года Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Gemcitabin_Medak