Гемтаз



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 в виде компактной массы или порошка белого или почти белого цвета.

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

Вспомогательные вещества: маннитол - 200 мг, натрия ацетат - 12.5 мг, хлористоводородная кислота - q.s. до pH 2.7-3.3 и натрия гидроксид - до pH 2.7-3.3.

Флаконы стеклянные вместимостью 10 мл (1) - пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде компактной массы или порошка белого или почти белого цвета.

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

Вспомогательные вещества: маннитол - 1000 мг, натрия ацетат - 62.5 мг, хлористоводородная кислота - q.s. до pH 2.7-3.3 и натрия гидроксид - q.s. до pH 2.7-3.3.

Флаконы стеклянные вместимостью 50 мл (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, 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 цепь ДНК (в меньшей степени РНК), что приводит к прекращению дальнейшего синтеза ДНК и запрограммированному лизису клетки (апоптоз).

При раке поджелудочной железы считается препаратом I линии: монотерапия вызывает у 25-40% больных клиническое улучшение, а у 10-15% больных - частичную ремиссию продолжительностью 11-12 нед: 23% пациентов живут более года. При сочетании гемцитабина с цисплатином эффективность лечения увеличивается до 69%. Гемцитабин является также сильным радиосенсибилизирующим средством даже в концентрациях более низких, чем цитотоксические.

Фармакокинетика

Распределение

C_{max} 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 V_d в значительной степени зависит от пола. Связывание гемцитабина с белками плазмы незначительное.

Метаболизм

В организме гемцитабин быстро метаболизируется под действием цитидиндезаминазы в печени, почках, крови и других тканях, в результате чего образуются гемцитабин моно-, ди- и трифосфаты, из которых активными считаются гемцитабин ди- и трифосфаты.

Выведение

Гемцитабин быстро выводится из организма почками в основном в виде неактивного метаболита 2'-дезокси-2',2'-дифторуридина. Менее 10% введенной в/в дозы обнаруживается в моче в форме неизмененного гемцитабина. Системный клиренс, который колеблется примерно от 30 л/ч/м^2 до 90 л/ч/м^2, зависит от возраста и пола. $T_{1/2}$ колеблется от 42 минут до 94 минут. При соблюдении рекомендованного режима дозирования полное выведение гемцитабина происходит в течение 5-11 ч от начала инфузии. При введении 1 раз в неделю гемцитабин не накапливается в организме.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При совместном введении гемцитабина и паклитаксела фармакокинетика препаратов не изменяется.

При совместном введении гемцитабина и карбоплатина фармакокинетика гемцитабина не изменяется.

Почечная недостаточность легкой и умеренной степени (КК 30-80 мл/мин) не оказывает существенного влияния на фармакокинетику гемцитабина.

Показания к применению:

— местно-распространенный 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 (по шкале ECOG-ВОЗ);

— неоперабельный, местно-рецидивирующий или метастатический рак молочной железы после проведения неоадъювантной и/или адьювантной терапии с включением антрациклинов при отсутствии противопоказаний к их назначению в составе комбинированной терапии с паклитакселом;

— местно-распространенный или метастатический уротелиальный рак (рак мочевого пузыря, почечной лоханки, мочеточников, уретры);

— местно-распространенный или метастатический рак яичников в качестве монотерапии или в сочетании с карбоплатином у пациентов с прогрессированием заболевания после проведения первой линии терапии на основе платиносодержаших препаратов;

— местно-распространенный или метастатический рак поджелудочной железы;

— местно-распространенный или метастатический рак шейки матки.

Относится к болезням:

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

Противопоказания:

— беременность;

— период грудного вскармливания;

— детский возраст до 18 лет (отсутствие достаточных данных по эффективности и безопасности);

— повышенная чувствительность к гемцитабину или другим компонента препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при нарушении функции печени и/или почек, угнетении костномозгового кроветворения (в т.ч. 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 т.ч. ветряной оспе, опоясывающем лишае).

Способ применения и дозы:

Гемтаз вводится в/в капельно в течение 30 мин.

Местно-распространенный 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 (по шкале ECOG-ВОЗ)

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

При комбинированной терапии с цисплатином рекомендуемая доза препарата - 1250 мг/м^2 в 1-й и 8-й день каждого 21-дневного цикла или 1000 мг/м в 1-й, 8-й и 15-й 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.

При комбинированной терапии с карбоплатином рекомендуемая доза препарата - 1000 мг/м^2 или 1200 мг/м^{2}в 1-й и 8-й день каждого 21-дневного цикла. Карбоплатин вводится в дозе 5 мг/мл×мин в 1-й день цикла после инфузии гемцитабина.

Неоперабельный, местнорецидивирующий или метастатический рак молочной железы после проведения неоадъювантной и/или адьювантной терапии с включением антрациклинов при отсутствии противопоказаний к их назначению в составе комбинированной терапии с паклитакселом

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 в дозе 175 мг/м^2, который вводится после введения гемцитабина в 1-й день каждого 21-дневного цикла в/в капельно примерно в течение 3 ч.

Местно-распространенный или метастатический уротелиальный рак (рак мочевого пузыря, почечной лоханки, мочеточников, уретры)

При монотерапии рекомендуемая доза препарата - 1250 мг/м^2 в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла.

При комбинированной терапии 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.

Местно-распространенный или метастатический рак яичников в качестве монотерапии или в сочетании с карбоплатином у пациентов с прогрессированием заболевания после проведения первой линии терапии на основе платиносодержаших препаратов

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

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

Местно-распространенный или метастатический рак поджелудочной железы

При монотерапии 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.

Местно-распространенный или метастатический рак шейки матки

В составе комбинированной терапии при местно-распространенном 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 после введения гемцитабина в 1-й день цикла на фоне гипергидратации.

При местно-распространенном 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 г, 5 дней в неделю до суммарной очаговой дозы 50.4 г.

Коррекция 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 100 000/мкл.

В случае развития гематологической токсичности во время проведения цикла терапии доза гемцитабина может быть уменьшена, либо ее 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	>100 000	100
500-1000	или	50 000-100 000	75
<500	или	<50 000	Отложить введение*

* При увеличении количества нейтрофилов до 500/мкл и тромбоцитов до 50 000/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	>75 000	100
1000-<1200	или	50 000-75 000	75
700-<1000	и	≥ 50 000	50
<700	или	<50 000	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 100 000/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	>100 000	100
1000-<1500	или	75 000-100 000	50
<1000	или	<75 000	Отмена введения*

* 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

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 < 25 000/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.

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Применять гемцитабин у больных с печеночной недостаточностью или с нарушенной функцией почек следует с осторожностью, т.к. 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 инфузии

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.

Доза 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	40 мг/мл
1000 мг	25 мл	26.3 мл	40 мг/мл

Полученный раствор должен быть прозрачным.

Максимальная концентрация восстановленного раствора гемцитабина не должна превышать 40 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 стабилен с физической и химической точки зрения в течение 24 ч при условии, что он хранился при контролируемой комнатной температуре (от 20°C до 25°C). С микробиологической точки зрения приготовленный раствор должен быть использован немедленно. В случае, если приготовленный раствор не был использован сразу же и его приготовление проводилось в контролируемых и валидированных асептических условиях, время хранения обычно составляет не более чем 24 ч при комнатной температуре (от 20°C до 25°C).

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: очень часто - лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто - фебрильная нейтропения; очень редко - тромбоцитоз.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЩФ; часто - анорексия, диарея, запор, стоматит, повышение концентрации билирубина: редко - повышение активности ГГТ.

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

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

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

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - снижение АД, 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; нечасто - отечность лица; очень редко - анафилактические реакции.

Передозировка:

Симптомы: миелодепрессия, анемия (чрезмерная утомляемость или слабость), лейкопения, нейтропения, проявление инфекции (озноб, кашель, охриплость, боль в боку или пояснице, болезненное или затрудненное мочеиспускание), тромбоцитопения (кровотечения, кровоизлияние, черный дегтеобразный кал, кровь в моче и кале, экхимозы), парестезии, ярко выраженная кожная сыпь.

Лечение: в случае подозрения на передозировку больной должен находиться под постоянным врачебным контролем, включающим подсчет формулы крови, при необходимости - симптоматическое лечение. Антидот неизвестен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказан при беременности, в период лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Лучевая терапия

Сопутствующая лучевая терапия (одновременно с введением препарата 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 слизистых оболочек, 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 г 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 существенным 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 (например, эзофагит, колит и пневмонит).

Другие препараты, вызывающие угнетение функции костного мозга, и лучевая терапия потенцируют эффект и аддитивно угнетают функцию костного мозга. Азатиоприн, хлорамбуцил, глюкокортикоиды, циклофосфамид, циклоспорин, меркаптопурин и другие иммунодепрессивные средства повышают риск инфекции. При введении живых вирусных вакцин возможна интенсификация репликации вакцинного вируса и усиление побочных эффектов, при введении инактивированных вакцин - подавление выработки противовирусных антител.

Совместимость

Исследования совместимости препарата Гемтаз не проводились.

Смешивать препарат Гемтаз с другими лекарственными препаратами не рекомендуется.

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение препаратом Гемтаз можно проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии.

Предшествующее лечение цитостатиками увеличивает частоту и тяжесть лейкопении и тромбоцитопении (прогрессивное снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов может происходить после завершения терапии). Необходимо проводить регулярный контроль картины периферической крови, активности печеночных трансаминаз и содержания креатинина в сыворотке крови. Увеличение длительности инфузии и частоты введений приводит к большей токсичности.

При угнетении костного мозга необходимо приостановить лечение или скорректировать дозу. Женщинам репродуктивного возраста и мужчинам необходимо применять эффективные меры контрацепции.

Приготовленный раствор следует держать при комнатной температуре (от 15° до 30°С) и использовать в течение 24 ч. Не следует его замораживать, т.к. может произойти кристаллизация. Оптимальный режим для безопасного введения гемцитабина в сочетании с терапевтическими режимами радиотерапии до настоящего времени не определен.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

Применять гемцитабин у больных с нарушенной функцией почек следует с осторожностью, т.к. 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

При нарушениях функции печени

Применять гемцитабин у больных с печеночной недостаточностью следует с осторожностью, т.к. достаточных данных по применению препарата у этой категории пациентов нет.

Применение в пожилом возрасте

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

Применение в детском возрасте

Гемцитабин не рекомендуется назначать детям в возрасте до 18 лет в связи с недостаточной информацией по безопасности и эффективности препарата в данной популяции.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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