Гемзар



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Гемцитабин

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий от белого до почти белого цвета.

	1 фл.
гемцитабина гидрохлорид	228 мг,
что соответствует содержанию гемцитабина	200 мг

Вспомогательные вещества: маннитол - 200 мг, натрия ацетат - 12.5 мг.

Флаконы стеклянные (1) - пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий от белого до почти белого цвета.

	1 фл.
гемцитабина гидрохлорид	1.14 г,
что соответствует содержанию гемцитабина	1 г

Вспомогательные вещества: маннитол - 1000 мг, натрия ацетат - 62.5 мг.

Флаконы стеклянные (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, антиметаболит группы аналогов пиримидина. Препарат проявляет циклоспецифичность, действуя на клетки в фазах S (фаза репликации) и G_1/S (промежуток между фазой начального роста и фазой репликации).

Гемцитабин метаболизируется внутри клетки под действием нуклеозидкиназ с образованием активных дифосфатных и трифосфатных нуклеозидов. Дифосфатные нуклеозиды ингибируют рибонуклеотидредуктазу, которая действует в качестве единственного катализатора реакций, приводящих к образованию дезоксинуклеозидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК. Трифосфатные нуклеозиды активно конкурируют с дезоксицитидинтрифосфатом за встраивание в молекулы ДНК и РНК. После встраивания внутриклеточных метаболитов гемцитабина в цепь ДНК, к ее растущим нитям добавляется еще один дополнительный нуклеотид, что приводит к полному ингибированию дальнейшего синтеза ДНК и запрограммированной гибели клетки, известной как апоптоз.

Фармакокинетика

Распределение

Связывание с белками плазмы незначительное.

Выведение

$T_{1/2}$ колеблется от 32 до 94 мин. Гемцитабин быстро выводится из организма почками в основном в виде неактивного метаболита 2'-дезокси-2',2'-дифторуридина. Менее 10% дозы, введенной в/в, обнаруживается в моче в неизмененном виде.

Системный клиренс колеблется от 30 до 90 л/ч/м^2.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Анализ фармакокинетических исследований с однократным и многократным введением препарата показывает, что V_d в значительной степени зависит от пола.

Системный клиренс, который колеблется примерно от 30 л/ч/м^2 до 90 л/ч/м^2, зависит от пола и возраста.

Показания к применению:

— местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого - в качестве терапии первой линии в комбинации с цисплатином или карбоплатином, а также в качестве монотерапии у пациентов пожилого возраста с функциональным статусом, равным 2;

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

— местно-распространенный или метастатический уротелиальный рак (рак мочевого пузыря, почечной лоханки, мочеточника, мочеиспускательного канала);

— местно-распространенный 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 производных платины;

— местно-распространенный или метастатический рак поджелудочной железы;

— местно-распространенный или метастатический рак шейки матки;

— рак желчевыводящих путей.

Показана эффективность гемцитабина при распространенном мелкоклеточном раке легкого и распространенном рефрактерном раке яичка.

Относится к болезням:

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

Противопоказания:

— возраст до 18 лет;

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— повышенная чувствительность к гемцитабину или другим компонентам препарата.

С *осторожностью* назначают препарат при нарушении функции печени и/или почек, угнетении костномозгового кроветворения (в т.ч. на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии), острых инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы.

Способ применения и дозы:

Гемзар вводят в/в капельно в течение 30 мин.

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.

Немелкоклеточный рак легкого (местно-распространенный или метастатический), первая линия терапии

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

Комбинированная терапия с цисплатином: рекомендованная 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 вводят в дозе 70 мг/м^2 в 1 день цикла после инфузии гемцитабина на фоне гипергидратации.

Комбинированная терапия с карбоплатином: рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м^2 или 1200 мг/м^2 в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла.

Карбоплатин вводят из расчета AUC 5.0 мг/мл/мин в 1 день цикла после инфузии гемцитабина.

Рак молочной железы (нерезектабельный, местнорецидивирующий или метастатический)

Комбинированная терапия с паклитакселом: в качестве терапии первой линии при прогрессировании заболевания после неоадъювантной и/или адъювантной терапии, включающей антрациклины при отсутствии противопоказаний к ним. Паклитаксел вводят в дозе 175 мг/м^2 в/в капельно в течение 3 ч в 1 день 21-дневного цикла с последующим введением гемцитабина. Рекомендованная доза препарата - 1250 мг/м^2 в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла.

Перед началом комбинированной терапии (гемцитабин+паклитаксел) абсолютное число гранулоцитов в крови должно быть не менее 1500/мкл.

Уротелиальный рак (рак мочевого пузыря (местно-распространенный, метастатический и поверхностный), почечной лоханки, мочеточника, мочеиспускательного канала)

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

Комбинированная терапия с цисплатином: рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни в сочетании с цисплатином, который вводится в дозе 70 мг/м^2 сразу после инфузии гемцитабина в 1 или во 2 день каждого 28-дневного цикла. Клинические исследования показали, что при дозе цисплатина 100 мг/м^2 наблюдается более выраженная миелосупрессия.

Эпителиальный рак яичников (местно-распространенный или метастатический, резистентный к производным платины)

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

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

Рак поджелудочной железы (местно-распространенный или метастатический, в т.ч. резистентный к терапии 5-фторурацилом)

Монотерапия: рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м^2 1 раз в неделю в течение 7 недель с последующим недельным перерывом. Затем препарат вводят в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Рак шейки матки (местно-распространенный или метастатический)

Комбинированная терапия с цисплатином: при местно-распространенном раке при последовательной химиолучевой терапии (неоадъювантно) и при метастатическом раке цисплатин вводят в дозе 70 мг/м^2 в 1 день цикла на фоне гипергидратации с последующим введением гемцитабина. Гемцитабин вводят в дозе 1250 мг/м^2 в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла.

При местно-распространенном раке при одновременной химиолучевой терапии цисплатин вводят в дозе 40 мг/м^2 с последующим (непосредственно после введения цисплатина) введением гемцитабина. Гемцитабин вводят 1 раз в неделю за 1-2 часа до начала лучевой терапии в дозе 125 мг/м^2.

Рак желчевыводящих путей

Комбинированная терапия с цисплатином: цисплатин вводят в дозе 70 мг/м^2 в 1 день цикла на фоне гипергидратации с последующим введением гемцитабина. Гемцитабин вводят в дозе 1250 мг/м^2 в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла.

Коррекция дозы

В случае развития ***гематологической токсичности*** доза гемцитабина может быть уменьшена, либо его введение отложено в соответствии со следующими схемами:

А. Коррекция дозы гемцитабина в рамках цикла при уротелиальном раке, немелкоклеточном раке легкого, раке поджелудочной железы в качестве монотерапии или в комбинации с цисплатином.

Абсолютное количество гранулоцитов (в 1 мкл)		**Количество тромбоцитов (в 1 мкл)**	**% от предыдущей дозы**
>1000	и	>100 000	100
500-1000	или	50 000-100 000	75
<500	или	<50 000	Отложить введение

Б. Коррекция дозы гемцитабина в рамках цикла при раке молочной железы в комбинации с паклитакселом.

Абсолютное количество гранулоцитов (в 1 мкл)		**Количество тромбоцитов (в 1 мкл)**	**% от предыдущей 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

В. Коррекция дозы гемцитабина в рамках цикла при раке яичников в комбинации с карбоплатином.

Абсолютное количество гранулоцитов (в 1 мкл)		**Количество тромбоцитов (в 1 мкл)**	**% от предыдущей дозы**
>1500	и	≥100 000	100
1000-1500	или	75 000 -100 000	50
<1000	или	<75 000	Отложить введение

Для выявления ***негематологической токсичности*** необходимо проводить регулярное обследование больного и контролировать функции печени и почек. В зависимости от степени токсичности дозу можно снижать в ходе каждого цикла или с началом нового цикла ступенчато.

Введение препарата должно быть отложено до тех пор, пока, по мнению врача, токсичность не разрешится.

Особые группы пациентов

Нет данных, позволяющих предположить, что у **пациентов пожилого возраста** требуется коррекция дозы.

С осторожностью следует применять гемцитабин у **пациентов с печеночной недостаточностью или нарушением функции почек,** т.к. достаточных данных по применению препарата у этой категории пациентов нет. Почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести (СКФ от 30 мл/мин до 80 мл/мин) не оказывает заметного влияния на фармакокинетику гемцитабина.

Гемцитабин изучался в ограниченных исследованиях 1 и 2 фазы у **детей** с различными типами новообразований. Данных этих исследований недостаточно для доказательства эффективности и безопасности применения гемцитабина у детей.

Правила приготовления 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 в не менее чем 5 мл, и 1 г – в не менее чем 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. В растворах, приготовленных с

концентрацией более 40 мг/мл, возможно неполное растворение.

Приготовленный раствор гемцитабина, содержащий нужную дозу препарата, перед введением разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций в количестве, достаточном для проведения 30-минутной в/в 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%,<10%); нечасто (≥0.1%, <1%); редко (≥0.01%, <0.1%); очень редко (<0.01%).

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

Со стороны обмена веществ: часто - анорексия.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, нарушение сна, сонливость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - отеки, периферические отеки; нечасто - сердечная недостаточность, аритмия, преимущественно суправентрикулярная; редко - инфаркт миокарда, снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – одышка; часто - кашель, ринит; нечасто - бронхоспазм.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - нарушение функции печени (обычно легкой степени, редко требующее прекращения лечения), тошнота, рвота; часто - диарея, стоматит, запор.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - кожные высыпания легкой степени, сопровождающиеся зудом, алопеция (обычно минимальная потеря волос); часто - зуд, потливость; редко - язвы, образование везикул.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто - протеинурия легкой степени и гематурия.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - боль в спине, миалгия.

Аллергические реакции: очень редко - анафилактоидные реакции, анафилактическая реакция.

Прочие: очень часто - гриппоподобный синдром (повышение температуры тела, головная боль, озноб, астения, недомогание); редко - реакции в месте инъекции. Повышение температуры тела и астению часто регистрируют как отдельные симптомы. Лучевая токсичность регистрировалась редко.

Постмаркетинговые данные

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - сердечная недостаточность, аритмия, преимущественно суправентрикулярная; редко - гангрена и периферический васкулит; очень редко - синдром повышенной проницаемости капилляров.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - интерстициальный пневмонит; редко - респираторный дистресс-синдром взрослых, отек легких. При развитии подобных эффектов следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии гемцитабином. Раннее проведение поддерживающей терапии может улучшить ситуацию.

Со стороны пищеварительной системы: очень редко - ишемические колиты.

Со стороны кожи и подкожных тканей: редко - кожные реакции тяжелой степени, включая десквамацию и буллезное поражение кожи.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - гемолитико-уремический синдром. При первых признаках любых проявлений микроангиопатической гемолитической анемии (например, резкое снижение гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение билирубина, креатинина сыворотки, мочевины или ЛДГ) терапию гемцитабином следует немедленно прекратить. Почечная недостаточность может быть необратимой даже после прекращения терапии и может потребоваться диализ.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто - повышение активности печеночных ферментов: АСТ, АЛТ, ЩФ; часто - повышение концентрации билирубина; нечасто - гепатотоксичность тяжелой степени, включая печеночную недостаточность; редко - повышение активности ГГТ.

Прочие: очень редко - синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона; были зарегистрированы лучевые реакции.

Передозировка:

Лечение: антидот не известен. Клинически допустимая токсичность наблюдалась при введении однократных доз вплоть до 5.7 г/м^2 в/в в течение 30 мин каждые 2 недели. В случае подозрения на передозировку пациент должен находиться под постоянным врачебным контролем, включая подсчет формулы крови. При необходимости проводят симптоматическое лечение.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Лучевая терапия

Одновременное применение (совместное или с интервалом менее 7 дней): токсичность, сопряженная с таким мультимодальным лечением, зависит от множества различных факторов: дозы гемцитабина, частоты введения гемцитабина, дозы лучевой терапии, техники планирования лучевой терапии, типа и объема облучаемой ткани. Доклинические и клинические исследования показали, что гемцитабин обладает радиосенсибилизирующим действием. В единственном исследовании, в котором гемцитабин вводили в дозе 1000 мг/м^2 в течение 6 недель одновременно с терапевтическим облучением грудной клетки у больных немелкоклеточным раком легкого, была зафиксирована значительная токсичность в виде тяжелого и потенциально опасного для жизни воспаления слизистых оболочек, главным образом эзофагита, а также пневмонита, особенно у пациентов с большим объемом облучения тканей (медиана объема облучения 4795 см^3). Проводившиеся позже исследования (исследования II фазы при немелкоклеточном раке легкого) свидетельствуют о целесообразности введения гемцитабина в более низких дозах с сопутствующей лучевой терапией с прогнозируемой токсичностью. Лучевая терапия на область грудной клетки (СОД 66 Гр) проводилась одновременно с химиотерапией гемцитабином в дозе 600 мг/м^2 (4 введения) и цисплатином в дозе 80 мг/м^2 (2 введения) в течение 6 недель. Несколько исследований I и II фазы показали, что при немелкоклеточном раке легкого и раке поджелудочной железы целесообразнее проводить монотерапию гемцитабином (в дозе до 300 мг/м^2/неделя) параллельно с лучевой терапией. Оптимальный режим для безопасного введения гемцитабина с терапевтическими дозами лучевой терапии еще не установлен для всех типов новообразований.

Последовательное применение (интервал более 7 дней): кроме лучевой реакции при введении гемцитабина более чем за 7 дней до или после лучевой терапии, увеличения токсичности не зарегистрировано. Эти данные позволяют предположить, что гемцитабин можно вводить через одну неделю после лучевой терапии или после того, как будут устранены острые последствия лучевой терапии. И при одновременном, и при последовательном применении гемцитабина с лучевой терапией были зарегистрированы лучевые повреждения облучаемых тканей (например, эзофагит, колит и пневмонит).

Другие

Не рекомендуется совместное применение с живыми вакцинами желтой лихорадки и другими живыми вакцинами, вследствие риска системного заболевания с возможным летальным исходом, особенно у пациентов с иммуносупрессией.

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.

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.

Увеличение длительности инфузии и частоты введений приводит к возрастанию токсичности.

Гемцитабин может подавлять активность костного мозга, что проявляется лейкопенией, тромбоцитопенией или анемией.

Синдром повышенной проницаемости капилляров с потенциально серьезными последствиями наблюдался у пациентов, получавших гемцитабин в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими

препаратами. В случае развития синдрома повышенной проницаемости капилляров во время терапии следует прекратить лечение гемцитабином и принять необходимые меры. По некоторым литературным данным синдром повышенной проницаемости капилляров был ассоциирован с респираторным дистресс-синдромом взрослых.

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований влияния гемцитабина на способность управлять автотранспортными средствами и другими механизмами не проводилось. Тем не менее известно, что гемцитабин может вызывать сонливость от слабой до умеренной степени выраженности, особенно совместно с употреблением алкоголя.

Пациентов следует предостерегать от управления механизмами в тех случаях, когда они чувствуют сонливость.

При нарушениях функции почек

С *осторожностью* назначают препарат при нарушении функции почек.

При нарушениях функции печени

С *осторожностью* назначают препарат при нарушении функции печени.

Применение в пожилом возрасте

Нет данных, позволяющих предположить, что у пожилых больных необходимо корректировать дозу.

Применение в детском возрасте

Гемцитабин изучался в ограниченных исследованиях 1 и 2 фазы у детей с различными типами новообразований. Данных этих исследований недостаточно для доказательства эффективности и безопасности применения гемцитабина у детей.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°С.

Приготовленный раствор следует хранить при температуре от 15° до 30°С не более 24 ч.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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