ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Гемцитабін Амакса

Gemcitabine Amaxa

Склад:

діюча речовина: гемцитабін;

1 флакон містить 200 мг або 1000 мг гемцитабіну (у вигляді гемцитабіну гідрохлориду);

1 мл відновленого розчину для інфузій містить 38 мг гемцитабіну (у вигляді гідрохлориду);

допоміжні речовини: маніт (Е 421); натрію ацетат, тригідрат (Е 262); натрію гідроксид (Е 524) (3,8 %).

Лікарська форма. Порошок для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протипухлинні лікарські засоби. Структурні аналоги піримідину. Код АТХ L01B C05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Гемцитабін демонструє циклоспецифічність, здебільшого призводячи до загибелі клітин під час синтезу ДНК (S-фаза), а також блокуючи ріст клітин у G1/S-фазі циклу.

Гемцитабін (dFdC) є антиметаболітом піримідину та зазнає внутрішньоклітинного метаболізму під дією нуклеозидкіназ з утворенням активних дифосфатних (dFdCDP) та трифосфатних (dFdCTP) нуклеозидів. Цитотоксичний ефект гемцитабіну зумовлений комбінованою дією дифосфатних та трифосфатних нуклеозидів, що призводить до пригнічення синтезу ДНК. По-перше, дифосфатний нуклеозид пригнічує рибонуклеотидредуктазу, яка каталізує реакції утворення дезоксинуклеозидтрифосфатів, необхідних для синтезу ДНК. Пригнічення цього ферменту з боку дифосфатнуклеозиду спричиняє зниження концентрації дезоксинуклеотидів, у тому числі dCTP. По-друге, dFdCTP конкурує з dCTP при побудові ДНК (самопотенціювання).

Аналогічно, невелика кількість гемцитабіну може вбудовуватися у РНК. Таким чином, зменшення внутрішньоклітинної концентрації dCTP робить можливим приєднання

трифосфатних нуклеозидів до ланцюга ДНК. Епсилон-ДНК-полімерази не спроможні усувати гемцитабін і відновлювати ланцюги ДНК, що синтезуються. Після приєднання внутрішньоклітинних метаболітів гемцитабіну до ланцюгів ДНК, які синтезуються, долучається один додатковий нуклеотид, що призводить до повного інгібування подальшого синтезу ДНК (приховане закінчення ланцюга) і запрограмованої загибелі клітини, відомої як апоптоз.

Фармакокінетика.

Пікова концентрація у плазмі крові (дані отримано за 5 хвилин до завершення інфузії) становила від 3,2 до 45,5 мкг/мл. Концентрація у плазмі крові основного компонента після введення дози 1000 мг/м^2/30 хв перевищувала 5 мкг/мл приблизно через 30 хвилин після завершення інфузії та перевищувала 0,4 мкг/мл ще через 1 годину.

Розподіл

Об'єм розподілу у центральній камері становить 12,4 л/м^2 у жінок і 17,5 л/м^2 у чоловіків (міжіндивідуальна варіабельність становить 91,9 %). Об'єм розподілу у периферичній крові дорівнював 47,4 л/м^2 і не залежав від статі.

Зв'язування з білками плазми було визнано незначним.

Період напіввиведення – від 42 до 94 хвилин залежно від віку й статі пацієнта. При застосуванні препарату в рекомендованих дозах виведення гемцитабіну практично завершується через 5–11 годин після початку введення інфузії. При застосуванні гемцитабіну один раз на тиждень препарат не кумулюється.

Метаболізм

Гемцитабін Амакса швидко метаболізується цитидиндезаміназою в печінці, нирках, крові та в інших тканинах. Унаслідок внутрішньоклітинного метаболізму гемцитабіну утворюються гемцитабін моно-, ди- і трифосфати (dFdCMP, dFdCDP і dFdCTP відповідно), при цьому активними вважаються dFdCDP і dFdCTP. Ці внутрішньоклітинні метаболіти не виявляються у плазмі крові або сечі. Основний метаболіт – 2'-дезокси-2',2'-дифторуридин(dFdU) – неактивний і виявляється в плазмі і сечі.

Виведення

Системний кліренс варіюється у діапазоні від 29,2 до 92,2 л/г/м^2 залежно від статі та віку пацієнта (міжіндивідуальна варіабельність становить 52,2 %). Кліренс приблизно на 25 % нижчий у жінок, ніж у чоловіків. Хоча кліренс є досить високим, він знижується з віком як у чоловіків, так і у жінок. У разі застосування рекомендованої дози 1000 мг/м^2 шляхом 30-хвилинної інфузії низький кліренс у жінок і чоловіків не є приводом для зменшення дози гемцитабіну.

Виведення зі сечею: у незміненому вигляді виділяється менше 10 % препарату. Нирковий кліренс становить 2–7 л/г/м^2.

Кількість препарату, що виводиться за один тиждень після введеної дози, становить від 92 до 98 %, 99 % якого виводиться із сечею, в основному у вигляді dFdU, і 1 % введеної дози виводиться з калом.

Кінетика dFdCTP

Цей метаболіт виявляється у мононуклеарах клітин периферичної крові.

Період повного виведення – 0,7–12 годин.

Внутрішньоклітинні концентрації підвищуються пропорційно до дози гемцитабіну (35–350 мг/м^2/30 хв), даючи стаціонарні концентрації, що становлять 0,4–5 мкг/мл. При концентрації гемцитабіну у плазмі крові понад 5 мкг/мл концентрація dFdCTP у мононуклеарних клітинах не збільшується, що свідчить про насичуваність процесу утворення цього метаболіту. Початкова плазмова концентрація після застосування препарату в дозі 1000 мг/м^2/30 хв перевищує 5 мкг/мл приблизно через 30 хвилин після завершення інфузії та 0,4 мкг/мл протягом подальшої години.

Кінетика dFdU

Пікова концентрація у плазмі крові (через 3–15 хвилин після завершення інфузії препарату в дозі 1000 мг/м^2 протягом 30 хвилин) становить 28–52 мкг/мл. Залишкова концентрація після введення препарату 1 раз на тиждень – 0,07–1,12 мкг/мл, акумуляції не спостерігається.

Процес зниження концентрації dFdU у плазмі крові має трифазний характер порівняно з кривою часу, середній період напіввиведення у термінальній фазі становить 65 годин (діапазон 33–84 години).

Утворення dFdU з вихідної сполуки 91–98 %.

Середній об’єм розподілу в центральній крові – 18 л/м^2 (у діапазоні 11–22 л/м^2).

Середній стаціонарний об’єм розподілу (Vss) – 150 л/м^2 (у діапазоні 96–228 л/м^2).

У тканинах розподіляється екстенсивно.

Середній кліренс – 2,5 л/год/м^2 (у діапазоні 1–4 л/год/м^2).

Виведення зі сечею повне.

Комбінована терапія гемцитабіном та паклітакселом

Комбінована терапія гемцитабіном та паклітакселом не впливає на фармакокінетику жодного з цих лікарських засобів.

Комбінована терапія гемцитабіном та карбоплатином

Комбінована терапія гемцитабіном та карбоплатином не впливає на фармакокінетику гемцитабіну.

Порушення функції нирок

Ниркова недостатність помірного або середнього ступеня (швидкість клубочкової фільтрації від 30 до 80 мл/хв) не виявляє тривалого значного впливу на фармакокінетику гемцитабіну.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак сечового міхура. Гемцитабін Амакса у комбінації з цисплатином показаний для лікування хворих на локально рецидивуючий або метастатичний рак сечового міхура.

Рак підшлункової залози. Гемцитабін Амакса показаний для лікування пацієнтів із локально прогресуючими чи метастатичними аденокарциномами підшлункової залози.

Недрібноклітинний рак легень. Гемцитабін Амакса у комбінації з цисплатином показаний як препарат першої лінії для лікування пацієнтів із локально прогресуючим чи метастатичним недрібноклітинним раком легень. Гемцитабін Амакса як монотерапія показаний для лікування пацієнтів літнього віку та пацієнтів з іншим функціональним статусом.

Рак яєчників. Гемцитабін Амакса у комбінації з карбоплатином показаний для лікування пацієнтів із локально прогресуючою чи метастатичною епітеліальною карциномою яєчників. Препарат показаний для лікування пацієнтів із рецидивом епітеліальної карциноми яєчників після періоду ремісії, що становив не менше 6 місяців, після попередньої терапії першої лінії препаратами платини.

Рак молочної залози. Гемцитабін Амакса у комбінації з паклітакселом показаний для лікування хворих на неоперабельний, локально рецидивуючий чи метастатичний рак молочної залози після попередньої ад'ювантної/неоад'ювантної хіміотерапії. Перед хіміотерапією слід призначити антрациклін, якщо немає протипоказань.

Рак жовчних проток. Гемцитабін Амакса показаний для лікування хворих на рак жовчних проток.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Особливі заходи безпеки.

Особливості приготування розчину для інфузії

Як і при роботі з іншими цитостатичними препаратами, слід приділяти велику увагу приготуванню та застосуванню розчину для інфузій. Приготування розчину для інфузій потрібно проводити у захисному боксі та з використанням захисного одягу і рукавичок. Якщо захисний бокс відсутній, захисний спецодяг слід доповнити маскою та захисними окулярами.

У разі потрапляння розчину в очі можливе серйозне подразнення. Слід негайно ретельно промити очі водою. Якщо подразнення не зникає, необхідно звернутися до лікаря. При контакті розчину зі шкірою негайно промити уражену ділянку водою.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Специфічних досліджень взаємодії не проводилось (див. розділ «Фармакокінетика»).

Радіотерапія

Супутня радіотерапія (проводять одночасно із застосуванням гемцитабіну або з інтервалом ≤ 7 днів після). Токсичність, спричинена різними видами терапії, залежить від багатьох факторів, включаючи дозу гемцитабіну, частоту інфузій, дозу радіації, заплановану до використовування техніку, зону та обсяг опромінювання.

Доклінічні та клінічні дослідження показали, що гемцитабін має радіосенсибілізуючу активність. В одному дослідженні, коли гемцитабін у дозі 1000 мг/м^2 вводили протягом періоду до 6 тижнів разом із терапевтичним опромінюванням грудної клітки пацієнтів із недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), спостерігалася значна токсичність у вигляді тяжкого і потенційно загрозливого для життя мукозиту, езофагіту та пневмоніту, особливо у пацієнтів, для лікування яких застосовували радіотерапію у великих дозах (медіана лікування – 4,795 см^3). У процесі наступних досліджень було запропоновано вводити гемцитабін у нижчих дозах із супутньою радіотерапією з очікуваною токсичністю, як було зроблено у процесі дослідження II фази НДКРЛ, де опромінювання грудної клітки в дозі 66 Gy застосовували разом із введенням гемцитабіну (600 мг/м^2, 4 рази) та цисплатину (80 мг/м^2, 2 рази) впродовж 6 тижнів. Оптимальний режим безпечного застосування препарату Гемцитабін Амакса з терапевтичними дозами опромінення ще не визначений для всіх типів пухлин.

Несупутня радіотерапія (проводять з інтервалом > 7 днів). Аналіз даних не засвідчує посилення проявів токсичності у разі застосування гемцитабіну більше ніж за 7 днів до або через 7 днів після променевої терапії, виняток становить місцева запальна реакція в ділянці, що раніше опромінювалась. Дані свідчать про те, що розпочинати введення гемцитабіну можна після того, як зникнуть гострі променеві реакції або, щонайменше, через тиждень після завершення променевої терапії. Спостерігалися променеві ураження цільових тканин (езофагіт, коліт, пневмоніт) незалежно від сумісного чи несумісного застосування гемцитабіну.

Інші

Не рекомендується застосовувати живі ослаблені вакцини, у тому числі вакцини проти жовтої гарячки, через ризик виникнення системного, можливо летального, захворювання, зокрема пацієнтам з імуносупресією.

Особливості застосування.

Збільшення тривалості інфузії та частоти введення доз підвищує токсичність.

Гематологічна токсичність

Гемцитабін може послаблювати функцію кісткового мозку, що проявляється лейкоцитопенією, тромбоцитопенією та анемією.

Пацієнтів, які отримують гемцитабін, слід обстежувати перед застосуванням кожної дози на кількість тромбоцитів, лейкоцитів і гранулоцитів. При виявленні гальмування діяльності кісткового мозку, викликаного препаратом, слід розглянути питання про припинення або модифікацію терапії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У той же час, мієлосупресія є короткотривалою та найчастіше не потребує зменшення дози або припинення терапії.

Кількість периферичних клітин крові може продовжувати знижуватись і після припинення терапії гемцитабіном. У пацієнтів із порушеннями функції кісткового мозку лікування слід починати з обережністю. Як і при лікуванні іншими цитотоксичними засобами, слід зважати на ризик виникнення кумулятивного пригнічення кісткового мозку у разі призначення гемцитабіну з іншими препаратами для хіміотерапії.

Печінкова або ниркова недостатність

Гемцитабін Амакса слід з обережністю застосовувати пацієнтам із печінковою і нирковою недостатністю, оскільки в процесі досліджень одержано недостатньо даних, щоб рекомендувати точні дози для пацієнтів такої групи (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Введення гемцитабіну пацієнтам із супутніми метастазами в печінці або при гепатиті та алкоголізмі в анамнезі, а також при цирозі печінки може призвести до загострення печінкової недостатності. Слід періодично проводити лабораторну оцінку ниркової та печінкової функції (включаючи вірусологічні дослідження).

Супутня радіотерапія

У процесі супутньої радіотерапії (проводять одночасно із застосуванням гемцитабіну або з інтервалом ≤ 7 днів після) повідомлялося про токсичність (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» для детальної інформації та рекомендацій для застосування).

Живі вакцини

Для хворих, які лікуються гемцитабіном, не рекомендується застосування вакцин проти жовтої гарячки та інших живих ослаблених вакцин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Синдром оборотної задньої енцефалопатії (СОЗЕ)

Повідомлялося про випадки розвитку СОЗЕ із потенційно тяжкими наслідками у пацієнтів, які отримували лікування гемцитабіном як монотерапію або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами. У більшості пацієнтів, які отримували гемцитабін та у яких зафіксовано випадки СОЗЕ, спостерігалися гостра артеріальна гіпертензія та епілептичні напади, також у пацієнтів могли бути інші симптоми, такі як головний біль, летаргія, сплутаність свідомості та втрата зору.

Вищевказаний стан (синдром) діагностують за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ). СОЗЕ є оборотним станом за умови застосування належних заходів підтримуючої терапії. Якщо СОЗЕ розвивається у процесі терапії, слід припинити застосування гемцитабіну та розпочати проведення підтримуючих заходів, зокрема здійснення контролю артеріального тиску, протисудомну терапію.

Серцево-судинна система

Через ризик розвитку серцевих та/або судинних порушень, пов’язаних із застосуванням гемцитабіну, особливу увагу слід приділяти при призначенні препарату пацієнтам зі серцево-судинними захворюваннями в анамнезі.

Синдром капілярного просочування

У хворих, які отримували монотерапію гемцитабіном або комбіновану терапію гемцитабіну з

іншими хіміотерапевтичними засобами, зафіксовано синдром капілярного просочування (див. розділ «Побічні реакції»). При умові завчасного виявлення та застосування відповідної терапії синдром капілярного просочування зазвичай піддається лікуванню, але повідомлялось і про летальні випадки. Стан зумовлений підвищеною системною капілярною проникністю, під час якої рідина і протеїни з внутрішньосудинного простору просочуються в інтерстицій. Клінічні симптоми включають генералізований набряк, збільшення маси тіла, гіпоальбумінемію, тяжку форму гіпотензії, гостру ниркову недостатність і набряк легень.

Якщо під час лікування розвивається синдром капілярного просочування, гемцитабін слід повністю відмінити і застосувати відповідну терапію. Синдром капілярного просочування може виникати на пізніх циклах, його зазвичай пов’язують із дистрес-синдромом у дорослих.

Респіраторна система

У зв’язку з терапією гемцитабіном повідомлялось про вплив на легені, інколи дуже сильний (такий як набряк легень, інтерстиціальний пневмоніт або респіраторний дистрес-синдром дорослих (РДСД)). Якщо розвиваються такі явища, слід розглянути можливість переривання терапії гемцитабіном. Вчасне застосування заходів симптоматичної терапії може поліпшити стан.

Видільна та сечостатева система

Гемолітико-уремічний синдром (ГУС)

Клінічні прояви, пов’язані з ГУС, рідко відзначались у постмаркетингових даних у пацієнтів, які отримували гемцитабін (див. розділ «Побічні реакції»). ГУС є потенційно небезпечним для життя захворюванням. При виявленні будь-яких ознак мікроангіопатичної гемолітичної анемії, таких як швидко падаючий гемоглобін зі супутньою тромбоцитопенією, підвищення рівня білірубіну сироватки крові, креатиніну сироватки крові, сечовини крові або лактатдегідрогенази, застосування гемцитабіну слід припинити. У разі припинення терапії ниркова недостатність може бути необоротною і може виникнути необхідність у діалізі.

Канцерогенез

Довготривалі дослідження на тваринах не виявили карциногенетичного потенціалу гемцитабіну.

Вплив на репродуктивну здатність

У процесі досліджень фертильності гемцитабін спричиняв у мишей-самців гіпосперматогенез. Таким чином чоловікам, які отримують лікування гемцитабіном, не рекомендується планувати народження дітей у період лікування та впродовж 6 місяців після терапії. Зважаючи на можливість втрати фертильності внаслідок терапії гемцитабіном, чоловікам рекомендується проконсультуватися з фахівцями щодо кріоконсервації сперми перед початком лікування.

Згідно з доклінічними даними гемцитабін є мутагенним у мутаційному тесті при вивченні впливу на лімфому миші (L51778Y) *in vitro* та у мікронуклеарному тесті на клітинах кісткового мозку *in vivo*.

Натрій

200 мг гемцитабіну містить 3,56 мг (0,15 ммоль) натрію.

1000 мг гемцитабіну містить 17,81 мг (0,77 ммоль) натрію.

Це слід враховувати пацієнтам, які знаходяться на дієті з контролем натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Достатніх даних про застосування гемцитабіну вагітним жінкам немає. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Враховуючи результати досліджень на тваринах і механізм дії гемцитабіну, даний препарат не слід застосовувати під час вагітності за відсутності чіткої потреби такого показання. Необхідно рекомендувати жінкам утримуватися від вагітності під час прийому гемцитабіну та негайно повідомити лікаря про те, що вони завагітніли.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає гемцитабін у грудне молоко і не виключено появу побічних реакцій у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, тому слід припинити годування груддю на період лікування гемцитабіном.

Вплив на репродуктивну здатність

У дослідженнях фертильності гемцитабін спричиняв у мишей-самців гіпосперматогенез. У зв’язку з цим чоловікам рекомендується користуватися надійними методами контрацепції протягом лікування гемцитабіном та протягом 6 місяців після терапії. Зважаючи на властивість гемцитабіну спричиняти безпліддя, чоловікам рекомендується вжити заходів щодо кріоконсервації сперми перед початком лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Жодних досліджень щодо вивчення здатності впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або на роботу з іншими механізмами не проводилось. Оскільки гемцитабін може спричиняти сонливість, від легкої до помірної, особливо у комбінації з алкоголем, пацієнтам необхідно уникати експлуатації технічних засобів, керування автомобілем, доки не буде встановлено, що вони не відчувають сонливості.

Спосіб застосування та дози.

Гемцитабін Амакса призначає лише лікар, який має досвід протиракової хіміотерапії.

Рекомендовані дози

Рак сечового міхура

Комбіноване застосування. Рекомендована доза гемцитабіну становить 1000 мг/м^2 поверхні тіла, що вводиться внутрішньовенно протягом 30-хвилинної інфузії в 1-й, на 8-й і 15-й день кожного 28-денного циклу в комбінації з цисплатином. Цисплатин застосовується у рекомендованій дозі 70 мг/м^2 поверхні тіла в 1-й день після гемцитабіну або на 2-й день кожного 28-денного циклу. Потім 4-тижневий цикл повторюється. Дозу препарату можна зменшувати з кожним циклом або протягом одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає хворий.

Рак підшлункової залози

Рекомендована доза гемцитабіну становить 1000 мг/м^2 поверхні тіла, що вводиться внутрішньовенно протягом 30-хвилинної інфузії 1 раз на тиждень протягом 7 тижнів, після чого робиться однотижнева перерва. Наступні цикли складаються зі щотижневих інфузій протягом 3 тижнів поспіль з подальшою однотижневою. Зменшення дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу можливе залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

Недрібноклітинний рак легень

Монотерапія. Рекомендована доза становить 1000 мг/м^2 поверхні тіла і вводиться внутрішньовенно протягом 30-хвилинної інфузії 1 раз на тиждень протягом 3 тижнів, після чого необхідна однотижнева перерва. Чотиритижневий цикл повторюється. Зменшення дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу можна проводити залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

Комбіноване застосування. Рекомендована доза становить 1250 мг/м^2 поверхні тіла та вводиться внутрішньовенно протягом 30-хвилинної інфузії у 1-й і на 8-й дні кожного 21-денного циклу. Доза препарату може зменшуватися з кожним циклом або протягом якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт. Цисплатин вводити рекомендованою дозою 75–100 мг/м^2 1 раз кожні 3 тижні.

Рак молочної залози

Комбіноване застосування. Гемцитабін Амакса у комбінації з паклітакселом рекомендовано застосовувати у такому режимі: паклітаксел (175 мг/м^2) вводити у 1-й день протягом 3-годинної внутрішньовенної інфузії, після нього вводити гемцитабін (1250 мг/м^2) внутрішньовенно протягом 30-хвилинної інфузії у 1-й і на 8-й дні кожного 21-денного циклу. Дозу препарату можна зменшувати з кожним циклом або протягом якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт. Перед початком застосування комбінації гемцитабіну та паклітакселу у пацієнтів має бути абсолютна кількість гранулоцитів, щонайменше 1500 (х10^6/л).

Рак яєчників

Комбіноване застосування. Гемцитабін Амакса у комбінації з карбоплатином рекомендовано вводити таким чином: гемцитабін 1000 мг/м^2 внутрішньовенно протягом 30-хвилинної інфузії у 1-й та на 8-й дні кожного 21-денного циклу. У 1-й день після гемцитабіну вводиться карбоплатин у дозі, що забезпечує AUC 4,0 мг/мл×хв. Дозу

препарату можна зменшувати з кожним циклом або протягом якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

Рак жовчних проток

Монотерапія. Дорослі. Рекомендована доза препарату Гемцитабін Амакса – 1000 мг/м^2 поверхні тіла, яку слід вводити внутрішньовенно впродовж 30 хв. Інфузію проводити 1 раз на тиждень 3 тижні поспіль, потім 1 тиждень перерва. Цей чотиритижневий цикл повторювати. Зменшення дози з кожним циклом або впродовж якогось одного циклу можливе залежно від величини токсичності, якої зазнає пацієнт.

Комбіноване застосування. Дорослі. Гемцитабін Амакса у комбінації з цисплатином: рекомендується застосовувати цисплатин 70 мг/м^2 у 1-й день циклу шляхом внутрішньовенної інфузії, далі вводити Гемцитабін Амакса у дозі 1250 мг/м^2. Гемцитабін Амакса вводити в 1-й та на 8-й день кожного 21-денного циклу внутрішньовенно протягом 30-хвилинної інфузії. Цей 3-тижневий цикл повторювати. Зменшення дози з кожним циклом або впродовж якогось одного циклу можливе залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

Контроль токсичності та корекція дози залежно від токсичності

Модифікація дози, пов'язана з негематологічною токсичністю

Для виявлення негематологічної токсичності необхідно здійснювати періодичне об'єктивне обстеження та перевірку функцій нирок і печінки. Дозу препарату можна зменшувати з кожним циклом або протягом якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт. Загалом, при виявленні негематологічної токсичності тяжкого ступеня (ступінь III або IV), крім нудоти/блювання, терапію гемцитабіном слід припинити або зменшити (рішення приймає лікар). Застосування слід припинити, доки не зникнуть ознаки токсичності. Щодо коригування доз цисплатину, карбоплатину та паклітакселу в комбінованій терапії, дивіться інструкцію для медичного застосування відповідного лікарського засобу.

Модифікація дози залежно від гематологічної токсичності

На початку циклу лікування

У пацієнтів, які застосовують Гемцитабін Амакса, перед кожною дозою слід перевіряти кількість тромбоцитів і гранулоцитів. Абсолютна кількість гранулоцитів перед початком циклу повинна становити не менше 1500 (х10^6/л), а тромбоцитів – 100000 (х10^6/л).

Протягом циклу лікування

Таблиця 1

Модифікація дози гемцитабіну протягом циклу

Модифікація дози препарату Гемцитабін Амакса протягом циклу лікування за показаннями: рак сечового міхура, НДКРЛ, рак підшлункової залози – при монотерапії або у комбінації з цисплатином			
Абсолютна кількість гранулоцитів (х10^6/л)		Кількість тромбоцитів (х10^6/л)	Відсоток від стандартної дози гемцитабіну (%)
> 1000	та	> 100000	100

500–1000	чи	50000–100000	75
< 500	чи	< 50000	відкласти застосування*

*Від введення дози протягом циклу слід утриматися, поки абсолютна кількість гранулоцитів не досягне значення не менше 500 (х10^6/л), а тромбоцитів – 50000 (х10^6/л).

Таблиця 2

Модифікація дози гемцитабіну протягом циклу лікування за показанням рак молочної залози при комбінованому застосуванні з паклітакселом			
Абсолютна кількість гранулоцитів (х10^6/л)		Кількість тромбоцитів (х10^6/л)	Відсоток від стандартної дози гемцитабіну (%)
≥ 1200	та	> 75000	100
1000– < 1200	чи	50000–75000	75
700– < 1000	та	≥ 50000	50
< 700	чи	< 50000	відкласти застосування*

*Введення дози не слід відновлювати протягом циклу. Лікування потрібно розпочинати у 1-й день наступного циклу, як тільки абсолютна кількість гранулоцитів досягне значення не менше 1500 (х10^6/л), а тромбоцитів – 100000 (х10^6/л).

Таблиця 3

Модифікація дози гемцитабіну протягом циклу лікування за показанням рак яєчників при комбінованому застосуванні з карбоплатином			
Абсолютна кількість гранулоцитів (х10^6/л)		Кількість тромбоцитів (х10^6/л)	Відсоток від стандартної дози гемцитабіну (%)
> 1500	та	≥ 100000	100
1000–1500	чи	75000–100000	50
< 1000	чи	< 75000	відкласти застосування*

*Введення дози не відновлюють протягом циклу. Лікування розпочинають у 1-й день наступного циклу, як тільки абсолютна кількість гранулоцитів досягне значення не менше 1500 (х10^6/л), а тромбоцитів – 100000 (х10^6/л).

Модифікації дози залежно від гематологічної токсичності у наступних циклах для всіх показань

Дозу гемцитабіну необхідно знизити до 75 % від повної дози, що вводиться на початку циклу, у разі таких проявів гематологічної токсичності:

- Абсолютна кількість гранулоцитів < 500 х 10^6/л протягом понад 5 діб.
- Абсолютна кількість гранулоцитів < 100 х 10^6/л протягом понад 3 діб.
- Фебрильна нейтропенія.
- Кількість тромбоцитів < 25000 х 10^6/л.
- Відкладення циклу більше ніж на 1 тиждень у зв’язку із проявами токсичності.

Метод застосування

Препарат Гемцитабін Амакса добре переноситься протягом інфузії, тому його можна застосовувати при амбулаторному лікуванні. У разі екстравазації слід негайно припинити інфузію та продовжити введення в іншу судину. Необхідно ретельно контролювати стан пацієнта після застосування препарату. Інструкції щодо відновлення розчину див. у розділі «Особливі заходи безпеки».

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з печінковою і нирковою недостатністю. Гемцитабін Амакса слід з обережністю застосовувати пацієнтам із печінковою або нирковою недостатністю, оскільки у процесі клінічних досліджень одержано недостатньо даних, щоб рекомендувати точні дози для таких пацієнтів (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років). Гемцитабін Амакса добре переноситься пацієнтами віком від 65 років. Немає ніяких підстав вважати, що для осіб літнього віку необхідне коригування дози, окрім рекомендованого для всіх пацієнтів (див. розділ «Фармакокінетика»).

Інструкція з приготування розчину (та подальшого розведення, якщо це необхідно)

Єдиним схваленим розчинником для розведення стерильного порошку гемцитабіну є розчин хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %) для ін’єкції (без консервантів). З огляду на розчинність, максимальна концентрація для гемцитабіну після приготування становить 40 мг/мл. Розведення у концентраціях понад 40 мг/мл може призвести до неповного розчинення, чого слід уникати.

Приготування розчину та подальше його розведення потрібно здійснювати в асептичних умовах.

Для приготування розчину додати не менше 5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін’єкцій у флакон, що містить 200 мг порошку гемцитабіну, або не менше 25 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін’єкцій у флакон, що містить 1000 мг порошку гемцитабіну. Загальний об’єм після розчинення становить 5,26 мл (флакони, що містять 200 мг гемцитабіну) та 26,3 мл (флакони, що містять 1000 мг гемцитабіну). Це забезпечує концентрацію гемцитабіну 38 мг/мл, що також враховує об’єм заміщення ліофілізованого порошку. Збовтати, щоб розчинити. Можливе подальше розведення приготованого розчину 0,9 % розчином натрію хлориду для ін’єкцій без консервантів. Відповідну кількість лікарського засобу можна вводити одразу після приготування або ще розвести 0,9 % розчином натрію хлориду для ін’єкцій. Отриманий розчин може бути прозорим, безбарвним або злегка жовтуватим.

Засоби для парентерального введення необхідно оглядати перед введенням візуально на наявність сторонніх часток і зміну забарвлення. У разі наявності сторонніх часток розчин не можна застосовувати. Будь-які невикористані частини лікарського засобу або відходи слід знищити відповідно до чинного законодавства. Перед введенням розчин слід оглядати візуально на наявність сторонніх часток і забарвлення.

Діти.

Гемцитабін Амакса не рекомендують застосовувати дітям (віком до 18 років) з огляду на недостатність даних з безпеки та ефективності.

Передозування.

Відомого антидоту у разі передозування гемцитабіну не існує. Клінічно допустима токсичність спостерігалася при призначенні дози до 5700 мг/м^2 шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії кожні 2 тижні. У разі підозри на передозування необхідний контроль стану пацієнта з відповідними аналізами крові, за необхідності призначають симптоматичну терапію.

Побічні реакції.

До найпоширеніших побічних реакцій при застосуванні лікарського засобу Гемцитабін Амакса належать: нудота, що супроводжується або не супроводжується блюванням; підвищені рівні трансаміназ (АЛТ та АСТ) і лужної фосфатази печінки, про що повідомлялось у майже 60 % пацієнтів; про протеїнурію і гематурію повідомлялось приблизно у 50 % пацієнтів; задишка, про яку повідомлялося у 10–40 % пацієнтів (особливо часто розвивалась у пацієнтів із раком легень); алергічні шкірні висипання зафіксовано майже у 25 % пацієнтів, при цьому 10 % пацієнтів скаржились на свербіж. Частота виникнення і ступінь тяжкості побічних реакцій залежать від дози, швидкості інфузії та інтервалів між дозами. Побічними реакціями, що потребують обмеження дози, є зниження числа тромбоцитів, лейкоцитів та гранулоцитів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У таблиці 4 подано побічні реакції та частоту їх появи, отримані у процесі клінічних досліджень. У кожній групі побічні реакції надані в порядку зменшення серйозності з частотою: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (не піддаються оцінці на основі наявних даних).

Таблиця 4

Органи та системи	Частота
З боку системи крові та лімфатичної системи	*Дуже часто:* лейкопенія (нейтропенія III ступеня – 19,3 %, IV ступеня – 6 %). Пригнічення кісткового мозку зазвичай має ступінь від незначного до помірного та найбільше впливає на кількість гранулоцитів (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»), тромбоцитопенія, анемія. *Часто:* фебрильна нейтропенія. *Дуже рідко:* тромбоцитоз, тромботична мікроангіопатія.
З боку імунної системи	*Дуже рідко:* анафілактоїдна реакція.
З боку метаболізму та харчування	*Часто:* анорексія.
З боку нервової системи	*Часто:* головний біль, безсоння, сонливість. *Нечасто:* порушення мозкового кровообігу (інсульт). *Дуже рідко:* синдром оборотної задньої енцефалопатії (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку серцево-судинної системи	*Нечасто:* аритмія, найчастіше суправентрикулярна за походженням, серцева недостатність. *Рідко:* інфаркт міокарда, клінічні прояви периферичного васкуліту та гангрени, артеріальна гіпотензія. *Дуже рідко:* синдром капілярного просочування (див. розділ «Особливості застосування»).
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	*Дуже часто:* задишка (найчастіше легка та проходить без лікування). *Часто:* кашель, риніт. *Нечасто:* інтерстиціальний пневмоніт, бронхоспазм (найчастіше легкий та транзиторний, але може виникнути необхідність парентерального лікування). *Рідко:* набряк легень, респіраторний дистрес-синдром у дорослих (див. розділ «Особливості застосування»).
З боку травної системи	*Дуже часто:* нудота, блювання. *Часто:* діарея, стоматит та поява виразок у ротовій порожнині, запор. *Дуже рідко:* ішемічний коліт.
З боку гепатобіліарної системи	*Дуже часто:* підвищення рівня печінкових ферментів, таких як аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ) та лужна фосфатаза. *Часто:* підвищення рівня білірубіну. *Нечасто:* серйозна гепатотоксичність, що призводить до печінкової недостатності та летального наслідку. *Рідко:* підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ).
З боку шкіри та підшкірної тканини	*Дуже часто:* алергічні висипання на шкірі, які часто супроводжуються свербежем; облисіння. *Часто:* свербіж, підвищена пітливість. *Рідко:* тяжкі шкірні реакції, зокрема десквамація та бульозні висипання на шкірі, виразки, пухирцеві формування, злущування. *Дуже рідко:* токсичний епідермальний синдром, синдром Стівенса-Джонсона. *Частота невідома:* псевдоцелюліт.
З боку опорно-рухового апарату	*Часто:* біль у спині, міалгія.
З боку видільної та сечостатевої системи	*Дуже часто:* гематурія, помірна протеїнурія. *Нечасто:* ниркова недостатність, гемолітико-уремічний синдром (див. розділ «Особливості застосування»).
Загальні розлади	*Дуже часто:* грипоподібні симптоми (найчастіше спостерігаються пропасниця, головний біль, озноб, міалгія, астенія та анорексія; також повідомлялося про кашель, риніт, нездужання, підвищене потовиділення та розлади сну), набряк/периферичний набряк, включаючи набряк обличчя (у більшості випадків набряки регресують після припинення лікування). *Часто:* пропасниця, астенія, озноб. *Рідко:* шкірні реакції у місці введення (переважно помірного ступеня тяжкості).
Травми, отруєння і ускладнення процедур	*Рідко:* радіотоксичність (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), «радіаційна пам’ять».
Інфекції та інвазії	*Часто:* інфекції. *Частота невідома:* сепсис.

Комбіноване застосування при лікуванні раку молочної залози. Частота появи побічних реакцій гематологічної токсичності III та IV ступеня, зокрема нейтропенії, підвищується при комбінованому застосуванні гемцитабіну з паклітакселом. Підвищення частоти виникнення даних побічних реакцій не асоційоване з підвищеною частотою виникнення інфекцій або геморагічних явищ. Втома та фебрильна нейтропенія частіше відзначаються при комбінованому застосуванні гемцитабіну з паклітакселом. Слабкість, яка не пов’язана з анемією, зазвичай проходить після першого циклу терапії.

Таблиця 5

Комбіноване застосування при лікуванні раку молочної залози. Побічні реакції III та IV ступеня при монотерапії паклітакселом порівняно з комбінованим застосуванням гемцитабіну з паклітакселом

Побічні реакції	Кількість пацієнтів (%)			
	Монотерапія паклітакселом (N=259)		Комбіноване застосування гемцитабіну з паклітакселом (N=262)	
	Ступінь III	Ступінь IV	Ступінь III	Ступінь IV
Гематологічні				
Анемія	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Тромбоцитопенія	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Нейтропенія	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Негематологічні				
Фебрильна нейтропенія	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Втома	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Діарея	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Моторна нейропатія	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Сенсорна нейропатія	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Нейтропенія IV ступеня, що триває більше 7 днів, спостерігалася в 12,6 % пацієнтів у групі комбінованого лікування та в 5,0 % пацієнтів у групі застосування тільки паклітакселу.

Таблиця 6

Комбіноване застосування при раку сечового міхура. Побічні реакції III та IV ступеня при застосуванні МВАЦ (метотрексат, вінбластин, доксорубіцин, цисплатин) порівняно з комбінованим застосуванням гемцитабіну з цисплатином

Побічні реакції	Кількість пацієнтів (%)			
	Комбінація МВАЦ (метотрексат, вінбластин, доксорубіцин, цисплатин) (N=196)		Комбіноване застосування гемцитабіну з цисплатином (N=200)	
	Ступінь III	Ступінь IV	Ступінь III	Ступінь IV
Гематологічні				
Анемія	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Тромбоцитопенія	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Негематологічні				
Нудота та блювання	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)

Діарея	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Інфекція	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Стоматит	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Таблиця 7

Комбіноване застосування при раку яєчників. Побічні реакції III та IV ступенів при монотерапії карбоплатином порівняно з комбінованим застосуванням гемцитабіну з карбоплатином

Побічні реакції	Кількість пацієнтів (%)			
	Карбоплатин (N=174)		Комбіноване застосування гемцитабіну з карбоплатином (N=175)	
	Ступінь III	Ступінь IV	Ступінь III	Ступінь IV
Гематологічні				
Анемія	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Нейтропенія	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Тромбоцитопенія	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Лейкопенія	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Негематологічні				
Геморагія	0 (0)	0 (0)	3 (1,8)	0 (0)
Фебрильна нейтропенія	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Інфекція без нейтропенії	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)

Явище сенсорної нейропатії також спостерігалося частіше при комбінованому застосуванні порівняно із застосуванням одного карбоплатину.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь/ризик лікарського засобу.

Термін придатності.

Запечатаний флакон – 3 роки.

Відновлений розчин. Хімічна і фізична стабільність після розведення була продемонстрована протягом 24 годин при температурі не вище 25 °C. З мікробіологічної точки зору препарат слід використати негайно. Якщо розчин не введено одразу, відповідальність за тривалість та умови зберігання готового до застосування розчину несе користувач. Зберігати не більше 24 годин при температурі

не вище 25 °С за умови, якщо відновлення (подальше розведення, якщо проводилось) відбувались у контрольованих і валідованих асептичних умовах. Розчин відновленого гемцитабіну не можна охолоджувати, оскільки це може призвести до кристалізації.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі не вище 25 °С. Не охолоджувати відновлений розчин.

Несумісність.

Єдиним випробуваним розчинником для розчинення стерильного порошку Гемцитабін Амакса є 0,9 % розчин натрію хлориду для ін’єкцій без консервантів.

Упаковка.

Скляні флакони з порошком для розчину для інфузій по 200 мг або 1000 мг у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АкВіда ГмбХ/AqVida GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Кайзер-Вільгельм-Штр. 89, 20355 Гамбург, Німеччина/Kaiser-Wilhelm-Str. 89, 20355 Hamburg, Germany.

Заявник.

Амакса Лтд/Amaxa Ltd.

Місцезнаходження заявника.

31 Джон Ісліп Стріт, Лондон SW1P 4FE, Велика Британія/31 John Islip Street, London SW1P 4FE, United Kingdom.