

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЦИТОГЕМ
(CYTOGEM)

Склад:

діюча речовина: gemcitabinum;

1 флакон містить гемцитабіну гідрохлориду в перерахуванні на гемцитабін 200 мг або 1000 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), натрію ацетат, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для інфузій.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти, структурні аналоги піримідину. Код АТС L01В С05.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Рак сечового міхура; як препарат першого ряду при локально прогресуючому метастазуючому недрібноклітинному раку легенів (для монотерапії або у поєднанні з цисплатином); рак підшлункової залози (локально прогресуючий або метастазуючий, у тому числі резистентний до флуороурацилу), рак молочної залози і яєчників (як монотерапія або у комбінації з іншими засобами).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до препарату, комбіноване застосування гемцитабіну з цисплатином у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, вагітність та період годування груддю, дитячий вік.

Спосіб застосування та дози.

Для розчинення стерильного порошку Цитогем застосовують 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій без консервантів. Максимальна концентрація Цитогему після виготовлення розчину не повинна перевищувати 40 мг/мл, в іншому випадку можливе неповне розчинення речовини. Для виготовлення розчину додають не менше 5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій у флакон, який містить 200 мг порошку Цитогем або не менше 25 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій у флакон, який містить 1 000 мг порошку Цитогем. Отриманий розчин можна вводити безпосередньо або додатково розвести 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій.

Перед введенням кожної дози препарату визначають кількість тромбоцитів, лейкоцитів і гранулоцитів у периферичній крові, за наявності проявів гематологічної токсичності дозу коригують:

Абсолютна кількість гранулоцитів ($\cdot 10^6/\text{л}$)	Кількість тромбоцитів ($10^6/\text{л}$)	Відсоток повної дози
> 1 000	> 100 000	100
500 - 1 000	50 000 - 100 000	75
< 500	< 50 000	Препарат не вводять

Для виявлення інших проявів токсичності існують періодичні клінічні дослідження і контроль функцій нирок і печінки. Поки прояви токсичності не будуть усунені, від застосування препарату потрібно утриматись. Може виникнути потреба знижувати дози з кожним циклом або протягом будь-якого одного циклу з урахуванням вираженості токсичних реакцій у пацієнта.

Рак сечового міхура.**Монотерапія.**

Дорослі: рекомендована доза Цитогему – 1250 мг/м² внутрішньовенно протягом 30 хв інфузії. Призначають у 1-й, 8-й і 15-й день кожного 28-денного циклу, потім цей 4-тижневий цикл повторюють. Зниження дози з кожним циклом або протягом будь-якого одного циклу може відбуватися залежно від вираженості токсичних проявів у пацієнтів.

Комбіноване застосування.

Дорослі: у дозі 1000 мг/м², внутрішньовенна інфузія протягом 30 хв у 1-й, 8-й і 15-й день кожного 28-денного циклу у комбінації з цисплатином. Цисплатин призначають у дозі 70 мг/м² у 1-й день після Цитогему на 2-й день кожного 28-денного циклу на фоні гіпергідратації. Потім цей 4-тижневий цикл повторюють. Зниження дози протягом кожного циклу або протягом будь-якого одного циклу може відбуватися залежно від вираженості токсичних проявів у

пацієнтів. Мієлосупресія більш виражена, якщо цисплатин застосовують у дозі 100 мг/м².

Недрібноклітинний рак легень.

Монотерапія.

Дорослі: у дозі 1000 мг/м², внутрішньовенна інфузія 1 раз на тиждень протягом 3 тижнів, після чого роблять перерву на 1 тиждень. Цикл повторюють. Необхідність зниження дози з кожним циклом або протягом будь-якого одного циклу визначається залежно від токсичних проявів у пацієнта.

Комбіноване застосування.

Дорослі: Цитогем призначають у комбінації з цисплатином, застосовують один із двох режимів дозування:

- при застосуванні 3-тижневої схеми Цитогем у дозі 1250 мг/м² вводять шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії у 1-й, 8-й день кожного 21-денного циклу. За необхідності дозу коригують з урахуванням проявів токсичності;
- при застосуванні 4-тижневої схеми Цитогем у дозі 1000 мг/м² вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хв у 1-й, 8-й і 15-й день кожного 28-денного циклу. За необхідності дозу коригують з урахуванням проявів токсичності.

Рак підшлункової залози.

Дорослі: Цитогем у дозі 1000 мг/м² вводять шляхом внутрішньовенного вливання протягом 30 хв 1 раз на тиждень протягом 7 тижнів, після чого роблять перерву на один тиждень. Наступні цикли складаються із щотижневих ін'єкцій протягом 3 тижнів підряд з перервою кожний 4-й тиждень. За необхідності дозу коригують з урахуванням проявів токсичності.

Для людей літнього віку доза не коригується.

Безпека і ефективність при лікуванні дітей не вивчалися.

Рак молочної залози.

Монотерапія.

Дорослі: рекомендована доза становить 1000 - 1200 мг/м² і вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хв у 1-й, 8-й і 15-й день кожного 28-денного циклу. Потім цей 4-тижневий цикл повторюється. Доза препарату може зменшуватися з кожним циклом або протягом якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає хворий.

Комбіноване застосування.

Дорослі: Цитогем у комбінації з паклітакселом рекомендовано вводити у такому режимі: паклітаксел (175 мг/м²) вводиться в 1-й день протягом 3-годинної внутрішньовенної інфузії після гемцитабіну (1250 мг/м²), який вводиться протягом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії у 1-й і 8-й день кожного 21-денного циклу. Доза препарату може зменшуватися з кожним циклом або протягом якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає хворий. Перед першим введенням комбінації гемцитабіну та паклітакселу пацієнти повинні мати абсолютну кількість гранулоцитів, щонайменше 1,500 (x10⁶/л).

Рак яєчників.

Монотерапія.

Дорослі: рекомендована доза становить 800 - 1250 мг/м², що вводиться внутрішньовенно протягом 30 хв. Дозу слід давати в 1-й, 8-й і 15-й день 28-денного циклу. Цей 4-тижневий цикл потім повторюється. Доза препарату може зменшуватися з кожним циклом або протягом якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає хворий.

Комбіноване застосування.

Дорослі: Цитогем у комбінації з карбоплатином рекомендовано вводити у дозах – гемцитабін 1000 мг/м² шляхом 30-хвилинного внутрішньовенного вливання в 1-й і 8-й день 21-денного циклу. В 1-й день циклу після Цитогему вводиться карбоплатин у дозі до досягнення запланованої площі під кривою «концентрація-час» (AUC) 4 мг/мл/хв. Доза препарату може зменшуватися з кожним циклом або протягом якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає хворий.

Побічні реакції.

З боку кровоносної і лімфатичної систем. Оскільки гемцитабін пригнічує функцію кісткового мозку, анемія, лейкопенія та тромбоцитопенія можуть з'являтися після застосування препарату. Повідомлялося також про фебрильну нейтропенію.

З боку травного тракту. Часто – зміни функціональних печінкових проб, але, як правило, вони транзиторні, не прогресують та рідко потребують припинення лікування; діарея, стоматит.

Нудота та нудота з блюванням спостерігаються дуже часто. Ці побічні дії рідко потребують зміни дозування та легко

коригуються застосуванням протиблювотних засобів.

З боку сечостатевої системи. Часто – слабка протеїнурія і гематурія. Клінічні дані, пов'язані з гемолітико-уремічним синдромом, рідко відмічались у пацієнтів, які отримували гемцитабін. Введення препарату слід припинити при появі перших ознак будь-якого доказу мікроангіопатичної гемолітичної анемії наприклад, швидке падіння вмісту гемоглобіну із супровідною тромбоцитопенією, підвищення рівня білірубину сироватки крові, креатиніну сироватки крові, сечовини крові чи лактатдегідрогенази. Ниркова недостатність може не бути оборотною навіть у разі припинення терапії, також може з'явитись потреба в діалізі.

З боку шкіри і придатків шкіри. Часто – висипання, яке супроводжувалося свербіжем; облісіння (з мінімальною втратою волосся); дуже рідко – тяжкі реакції з боку шкіри (десквамація та бульозне висипання).

З боку дихальної системи. Часто – задишка; рідко – бронхоспазм та інтерстиціальний пневмоніт або респіраторний дистрес-синдром у дорослих.

Загальні реакції. Дуже поширені грипоподібні симптоми. Дуже часто – пропасниця, головний біль, озноб, міалгія, астения та відсутність апетиту. Часто – кашель, риніт, нездужання та підвищена пітливість; пропасниця й астения як окремі симптоми.

Реакції гіперчутливості: дуже рідко – анафілактоїдна реакція. Повідомлялось про радіотоксичність.

З боку серцево-судинної системи. Часто – набряки/периферичні набряки. Також повідомлялось про випадки артеріальної гіпотензії, описані випадки розвитку інфаркту міокарда, застійної серцевої недостатності і аритмій (прямий зв'язок із застосуванням препарату не встановлений). Дуже рідко спостерігались клінічні ознаки периферичних васкулітів та гангрена.

З боку гепатобіліарної системи. Про підвищення рівнів печінкових тестів, таких як аспартат-амінотрансферази (AST), аланін-амінотрансфераза (ALT), гамма-глутамілтрансфераза (GGT), аланін-фосфатаза та білірубін повідомлялося рідко.

Передозування.

Специфічних антидотів не існує. При підозрі на передозування необхідно визначити стан периферичної крові і за необхідності призначити симптоматичне лікування.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Цитогем є потенційним мутагенним і ембріотоксичним агентом, тому потрібно запобігати призначенню препарату під час вагітності і в період годування груддю.

Діти.

Ефективність та безпека застосування Цитогему в педіатричній практиці не встановлені, тому препарат не застосовують дітям.

Особливості застосування.

Збільшення тривалості і частоти введення препарату підвищує токсичність. Препарат з обережністю призначають пацієнтам з нирковою і печінковою недостатністю, при цьому контролюють їх функціональний стан (активність трансаміназ і рівень креатиніну в сироватці крові).

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

Гемцитабін може спричиняти сонливість, тому хворим потрібно утримуватись від управління автотранспортом та потенційно небезпечними механізмами до зникнення сомноленції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Радіотерапія. Супутня (разом або ≤ 7 днів після) – токсичність, спричинена терапією різними методами залежить від багатьох інших факторів, включаючи дозу гемцитабіну, частоту інфузій, дозу, заплановану техніку, зону та обсяг опромінювання.

Передклінічні та клінічні дослідження показали, що гемцитабін виявляє радіосенсибілізуючу активність. В одному випробуванні, де гемцитабін у дозі $1\ 000\ \text{мг/м}^2$ вводився протягом не більше

6 тижнів разом із терапевтичним опромінюванням грудної клітки пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів, спостерігалася значна токсичність у вигляді важкого і потенційно загрозового для життя пацієнта мукозиту, езофагіту та пневмоніту, особливо у пацієнтів, для лікування яких застосовувалася радіотерапія у великих обсягах (медіана лікування обсягом $4,795\ \text{см}^3$). Оптимальний режим безпечного застосування гемцитабіну із терапевтичними дозами опромінення ще не визначений для всіх типів пухлин.

Несупутня радіотерапія (> 7 днів) – аналіз даних не виявив підвищення токсичності при застосуванні гемцитабіну

понад 7 днів до чи після опромінення. Дані показують, що застосування гемцитабіну можна починати після того, як гострі ефекти опромінення минають або щонайменше через тиждень після радіотерапії.

Повідомлялося про ушкодження тканин після радіотерапії (наприклад, езофагіти, коліти та пневмоніти) при застосуванні як із супутнім, так і з несупутнім призначенням гемцитабіну.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Протипухлинний препарат групи антиметаболітів. Має клітиннофазову специфічність, діє, головним чином, на клітини, які знаходяться у S-фазі, але за певних умов може порушувати перехід клітин з фази G1 у фазу S. Гемцитабін (dFdC) метаболізується внутрішньоклітинно за участі нуклеозидкінази до активних дифосфатних (dFdCDP) і трифосфатних (dFdCDTP) нуклеозидів. Цитотоксична дія гемцитабіну зумовлена пригніченням синтезу ДНК активними метаболітами препарату. Перше: дифосфатний нуклеозид (dFdCDP) інгібує рибонуклеотидредуктазу – каталізатор реакції, за якої утворюються дезоксинуклеозидтрифосфати для синтезу ДНК. Пригнічення активності рибонуклеотидредуктази призводить до зниження вмісту дезоксинуклеозидів, особливо dCTP. Друге: dFdCTP конкурує з dCTP при побудові ДНК. Зниження внутрішньоклітинної концентрації dCTP призводить до включення трифосфатних нуклеозидів у ланцюжок ДНК. Епсилон ДНК-полімераза не спроможна видалити гемцитабін і відновити синтезуючі спіралі ДНК. Після включення внутрішньоклітинних метаболітів гемцитабіну в ДНК до синтезуючої спіралі ДНК приєднується 1 додатковий нуклеозид, після чого відбувається повне пригнічення її синтезу і загибель клітини.

Фармакокінетика. Гемцитабін швидко виводиться з плазми крові, головним чином шляхом метаболізму з утворенням неактивних метаболітів 2'-дезоксид-2',2'-дифторуридину (dFdU). Менше 10 % внутрішньовенно введеної дози виводиться із сечею у вигляді незміненого гемцитабіну. Гемцитабін і метаболіти dFdU становлять 99 % від введеної дози препарату і виводяться із сечею. Зв'язування гемцитабіну з білками плазми крові незначне. Об'єм розподілу значною мірою залежить від статі. Загальний кліренс становить 40 - 130 л/г в 1 м² і приблизно на 30 % нижчий у жінок, ніж у чоловіків. За дотримання рекомендованої тривалості інфузії період напіввиведення становить 32 - 94 хв.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізована пориста маса або агрегати порошку, або сипучий порошок білого чи майже білого кольору.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі 2 - 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Не заморозувати.

Упаковка.

Порошок 200 мг, 1000 мг у флаконах № 1.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

“Д-р Редді’с Лабораторіс Лтд”, Індія.

Місцезнаходження.

Plot No. 137 & 138, S.V.Co-operative Industrial Estate, IDA,

Bollaram, Jinnaram Mandal, Medak District-502 325, Andhra Pradesh, India.