# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

## ГЕМЗАР® (GEMZAR®)

Регистрационный номер _____

**Торговое название препарата:** Гемзар®

**Международное непатентованное название:** гемцитабин.

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

**Состав**

В одном флаконе содержится:

Для дозировки 200 мг:

*активное вещество:* гемцитабина гидрохлорид 228 мг, эквивалентный 200 мг гемцитабина основания.

*вспомогательные вещества:* маннитол 200 мг, натрия ацетат 12,5 мг.

Для дозировки 1 г:

*активное вещество:* гемцитабина гидрохлорид 1140 мг, эквивалентный 1 г гемцитабина основания.

*вспомогательные вещества:* маннитол 1000 мг, натрия ацетат 62,5 мг.

**Описание**

Лиофилизат от белого до почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антиметаболит.

**Код АТХ:** L01BC05

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Гемцитабин представляет собой 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 дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Трифосфатные нуклеозиды активно конкурируют с дезоксицитидинтрифосфатом за встраивание в молекулы ДНК и рибонуклеиновой кислоты (РНК). После встраивания внутриклеточных метаболитов гемцитабина в цепь ДНК, к ее растущим нитям добавляется ещё один дополнительный нуклеотид, что приводит к полному ингибированию дальнейшего синтеза ДНК и запрограммированной гибели клетки, известной как апоптоз.

***Фармакокинетика***

Гемцитабин быстро выводится из организма почками в основном в виде неактивного метаболита 2'-дезокси-2',2'-дифторуридина. Менее 10 % введённой внутривенно дозы обнаруживается в моче в форме неизменённого препарата. Связывание гемцитабина с белками плазмы незначительное.

Фармакокинетический анализ исследований с однократным и многократным введением доз показывает, что объём распределения 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 возраста и пола. Период полувыведения колеблется от 32 минут до 94 минут.

**Показания к применению**

- Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак лёгкого в качестве терапии первой линии в комбинации с цисплатином, а также в монотерапии у пожилых пациентов с функциональным статусом, равным 2.
- Нерезектабельный, местнорецидивирующий или метастатический рак молочной железы в составе комбинированной терапии с паклитакселом после проведения неоадъювантной и/или адъювантной терапии с включением антрациклинов при

отсутствии противопоказаний к их назначению.

- Местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак (рак мочевого пузыря, почечной лоханки, мочеточников, уретры).
- Местнораспространенный или метастатический эпителиальный рак яичников в качестве монотерапии или в сочетании с карбоплатином у пациентов с прогрессированием заболевания после проведения первой линии терапии на основе платиносодержащих препаратов.
- Местнораспространенный или метастатический рак поджелудочной железы.
- Местнораспространенный или метастатический рак шейки матки.
- Рак желчевыводящих путей.

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

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к гемцитабину или другим компонентам препарата.
- Беременность и период кормления грудью.
- Возраст до 18 лет.

**С осторожностью**

При нарушении функции печени и/или почек, угнетении костномозгового кроветворения (в том числе на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии), острых инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы.

**Способ применения и дозы**

Гемцитабин вводится внутривенно капельно в течение 30 минут.

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 лёгкого*** (местнораспространенный 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 вводится 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 вводится из расчета AUC (площадь под кривой «концентрация-время») 5,0 мг/мл/мин в 1 день цикла после инфузии гемцитабина.

***Рак молочной железы*** (нерезектабельный, местнораспространенный 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 вводится в дозе 175 мг/м$^2$ внутривенно капельно в течение 3 часов 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 у пациентов должно быть не менее 1500/мкл.

***Уротелиальный рак*** (рак мочевого пузыря (местнораспространенный, 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 дозах цисплатина 100 мг/м$^2$ наблюдается более выраженная миелосуппрессия.

***Эпителиальный рак яичников*** (местнораспространенный или метастатический, резистентный к производным платины).

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

Комбинированная терапия с карбоплатином: Рекомендованная доза препарата – 1000 мг/м$^2$, в 1 и 8 день в сочетании с карбоплатином из расчета AUC 4,0 мг/мл/мин, который вводится сразу после инфузии гемцитабина в 1 день каждого 21-дневного цикла.

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

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

***Рак шейки матки*** (местнораспространенный или метастатический), первая линия терапии.

При местнораспространенном раке при последовательной химиолучевой терапии (неоадъювантно) и при метастатическом раке цисплатин вводится в дозе 70 мг/м$^2$ в 1 день цикла на фоне гипергидратации с последующим введением гемцитабина. Гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м$^2$ в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла.

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

***Рак желчевыводящих путей*** .

Цисплатин вводится в дозе 70 мг/м$^2$ в 1 день цикла на фоне гипергидратации с последующим введением гемцитабина. Гемцитабин вводится 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 уротериальном раке, немелкоклеточном раке легкого, раке поджелудочной железы в качестве монотерапии или в комбинации с цисплатином.

| Коррекция дозы гемцитабина в рамках цикла при уротериальном 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 | >100000 | 100 |
| 500 -1000 | или | 50000 -100000 | 75 |
| <500 | или | <50000 | Отложить введение |

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

| 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 | >75000 | 100 |
| 1000 -< 1200 | или | 50000 -75000 | 75 |
| 700- <1000 | и | ≥ 50000 | 50 |
| <700 | или | <50000 | Отложить введение |

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

| 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 | ≥100000 | 100 |
| 1000 -1500 | или | 75000 -100000 | 50 |
| <1000 | или | <75000 | 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 будет устранена.

***Особые группы пациентов***

Пожилые пациенты:

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

Пациенты с нарушением функции печени и почек:

Применять гемцитабин у больных с печеночной недостаточностью или с нарушенной функцией почек следует с осторожностью, так как достаточных данных по применению препарата у этой категории пациентов нет.

Почечная недостаточность умеренной или средней тяжести (скорость клубочковой фильтрации от 30 мл/мин до 80 мл/мин) не оказывает заметного влияния на фармакокинетику гемцитабина.

Дети:

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.

**Рекомендации по приготовлению 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. Растворы, приготовленные с концентрацией выше, чем 40 мг/мл, могут сопровождаться неполным растворением.

Приготовленный раствор гемцитабина, содержащий нужную дозу препарата, перед введением разбавляют 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций в количестве, достаточном для 30-минутной внутривенной 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 соответствующей градацией: *очень часто (> 10 %); часто (> 1 %, < 10 %); иногда (> 0,1-%, < 1 %); редко (> 0,01 %, < 0,1 %); крайне редко (< 0,01 %).*

*Со стороны системы кроветворения и лимфотической системы:*

очень часто - анемия, лейкопения и тромбоцитопения; часто - фебрильная нейтропения; крайне редко - тромбоцитемия.

*Со стороны иммунной системы:*

очень редко - анафилактическая реакция.

*Со стороны обмена веществ и питания:*

часто - анорексия.

*Со стороны нервной системы:*

часто - головная боль, нарушение сна, сонливость.

*Со стороны сердца:*

редко - инфаркт миокарда.

*Со стороны сосудов:*

редко - гипотензия.

*Со стороны системы желудочно-кишечного тракта:*

очень часто - нарушение функции печени, обычно легкой степени, редко требующее прекращения лечения; тошнота, рвота, диарея; стоматит; запор.

*Со стороны мочеполовой системы*:

очень часто - протеинурия легкой степени и гематурия.

(См.: Постмаркетинговые данные: Мочеполовая система)

*Со стороны кожи и кожных придатков*:

очень часто - кожные высыпания легкой степени, сопровождающиеся зудом; алопеция (обычно минимальная потеря волос); редко - язвы, образование везикул.

*Со стороны дыхательной системы*:

часто – одышка;

иногда – бронхоспазм, интерстициальные пневмониты (см.: Постмаркетинговые данные: Дыхательная система).

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной системы:*

часто - боль в спине.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы*:

очень часто – отек, периферический отек. Зарегистрированы случаи гипотензии.

*Прочие*: гриппоподобный симптом, повышение температуры тела, боль, озноб, миалгия, астения, анорексия; кашель, ринит, недомогание и потливость, реакции в месте инъекции. Повышение температуры тела и астению часто регистрируют как отдельные симптомы.

Гиперчувствительность: Анафилактоидные реакции регистрировались редко. Была зарегистрирована лучевая токсичность (см. **Взаимодействие с другими видами терапии**).

ПОСТМАРКЕТИНГОВЫЕ ДАННЫЕ:

*Со стороны дыхательной системы*:

редко - отёк лёгких, интерстициальные пневмониты и респираторный дистресс-синдром взрослых. При развитии подобных эффектов следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии гемцитабином. Раннее использование поддерживающей терапии может улучшить ситуацию.

*Со стороны системы желудочно-кишечного тракта:*

ишемические колиты (частота не может быть определена по известным данным).

*Со стороны мочеполовой системы*:

редко - гемолитико-уремический синдром (ГУС). 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 сердечно-сосудистой системы*:

очень редко - сердечную недостаточность, аритмия, преимущественно наджелудочковая по характеру; гангрена и периферический васкулит.

*Со стороны кожи и кожных придатков*:

очень редко - Кожные реакции тяжелой степени, включая десквамацию и буллезную сыпь.

*Со стороны гепатобилиарной системы*:

редко - повышение уровня печеночных ферментов: аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутамилтрансферазу (ГГТ), щелочной фосфатазы и уровня билирубина.

*Прочие*:

синдром Лиелла, синдром Стивена-Джонсона, были зарегистрированы лучевые реакции.

**Передозировка**

Антидот для гемцитабина не известен. Клинически допустимая токсичность наблюдалась при введении однократных доз вплоть до 5,7 г/м$^2$ внутривенно в течение 30 минут каждые две недели. В случае подозрения на передозировку, больной должен находиться под постоянным врачебным контролем, включая подсчет формулы крови. При необходимости больному проводят симптоматическое лечение.

**Взаимодействие с другими видами терапии**

*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 облучения, 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 вводился в дозе 1000 мг/м$^2$ в течение 6 недель одновременно с терапевтическим облучением грудной клетки у больных немелкоклеточным раком лёгкого, была зафиксирована значительная токсичность в виде тяжелого и потенциально опасного для жизни воспаления слизистой оболочки, главным образом эзофагита и пневмонита, особенно у пациентов, с большим объемом облучения тканей (медиана объёма облучения 4795 см$^3$). Проводившиеся позже исследования (исследования II фазы при немелкоклеточном раке лёгкого) 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 лёгкого и раке поджелудочной железы целесообразнее проводить монотерапию гемцитабином (300 мг/м$^2$/неделя) параллельно с лучевой терапией. Оптимальный режим для безопасного введения гемцитабина с терапевтическими дозами лучевой терапии ещё 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 облучения увеличения токсичности не зарегистрировано. Эти данные позволяют предположить, что гемцитабин можно вводить через неделю после облучения или после того, как будут устранены острые последствия облучения.

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**

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.

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

**Влияние на способность управлять автотранспортными средствами и другими 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.

**Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий по 200 мг или 1 г во флаконах из стекла типа I. По одному флакону с инструкцией по применению в картонной пачке.

На пачке допускается наличие стикера «Образец. Не для продажи.» в случае безвозмездного распространения образца препарата медицинским учреждениям.

**Условия хранения**

При температуре от 15 до 30 °С.

Приготовленный раствор препарата хранить при температуре от 15 °С до 30 °С не более 24 часов.

Хранить в местах, недоступных для детей.

**Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Название и адрес производителя**

«Эли Лилли энд Компани», США

«Лилли Франс», Франция

« Eli Lilly and Company» Indianapolis, IN 46285, USA.

«Эли Лилли энд Компани», Индианаполис, Индиана, 46285, США.

"Lilly France" Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France

«Лилли Франс» Ру ду Колонел Лилли, 67640 Фегершейм, Франция

**Представительство в России**

Эли Лилли Восток С. А., 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10

тел. (495) 258 50 01

факс (495) 258 50 05

Руководитель отдела регистрации представительства
«Эли Лилли Восток С.А.» в России Яблокова Ю.Е.

МП АО «Эли Лилли Восток С.А.» ОТДЕЛ РЕГИСТРАЦИИ ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ МОСКВА