МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000150- 27 07 12
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гемцитабин медак

Регистрационный номер: ЛП-000150
Торговое наименование: Гемцитабин медак
Международное непатентованное или группировочное наименование: гемцитабин (gemcitabine)
Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав
1 флакон с препаратом содержит:

Активное вещество:			
Гемцитабина гидрохлорид (соответствует гемцитабину)	227,7 мг	1138,5 мг	1707,8 мг
	200 мг	1000 мг	1500 мг
Вспомогательные вещества:			
Маннитол	200 мг	1000 мг	1500 мг
Натрия ацетата тригидрат	20,73 мг	103,5 мг	155,5 мг
Натрия гидроксид		q.s. (для доведения pH до 2,7-3,3)	
Кислота хлористоводородная		q.s. (для доведения pH до 2,7-3,3)	

Описание
Белая или почти белая лиофилизированная масса или порошок.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит.
Код АТХ: L01BC05
Фармакологические свойства
Фармакодинамика.
Противоопухолевое средство, антиметаболит группы аналогов пиримидина, подавляет синтез ДНК. Проявляет циклоспецифичность, действуя на клетки в фазах S и G1/S. Метаболизируется в клетке под действием нуклеозидкиназ до активных дифосфатных и трифосфатных нуклеозидов. Дифосфатные нуклеозиды ингибируют действие рибонуклеотидредуктазы (единственного фермента, катализирующего образование дезоксинуклеозидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК). Трифосфатные нуклеозиды способны встраиваться в цепочку ДНК (в меньшей степени РНК), что приводит к прекращению дальнейшего синтеза ДНК и запрограммированной гибели клетки (апоптозу).
Гемцитабин является также сильным радиосенсибилизирующим средством даже в концентрациях более низких, чем цитотоксические.
Фармакокинетика.
Максимальная концентрация гемцитабина в плазме крови (от 3,2 мкг/мл до 45,5 мкг/мл) достигается в течение 5 минут после окончания инфузии. Концентрация

исходного вещества в плазме крови, измеренная после введения дозы 1000 мг/м^2/30 минут, превышает 5 мкг/мл в течение примерно 30 минут после окончания инфузии и 0,4 мкг/мл в течение последующего часа.

Распределение

Объем распределения центрального компартмента составляет 12,4 л/м^2 у женщин и 17,5 л/м^2 у мужчин (вариабельность между субъектами составила 91,9 %). Объем распределения периферического компартмента составил 47,4 л/м^2 и не зависел от пола.

Связывание гемцитабина с белками плазмы незначительное.

Период полувыведения колеблется от 42 мин до 94 мин в зависимости от пола и возраста пациента. При соблюдении рекомендованного режима дозирования гемцитабин практически полностью выводится в течение 5 - 11 ч от начала инфузии. При введении один раз в неделю гемцитабин не накапливается в организме.

Метаболизм

В организме гемцитабин быстро метаболизируется под действием цитидиндезаминазы в печени, почках, крови и других тканях, в результате чего образуются гемцитабин моно-, ди- и трифосфаты (dFdCMP, dFdCDP и dFdCTP), из которых активными считаются dFdCDP и dFdCTP. Эти внутриклеточные метаболиты не обнаруживаются в плазме крови или моче. Основной метаболит гемцитабина - 2'-дезокси-2',2'-дифторуридин (dFdU), не является активным, определяется в плазме крови и моче.

Выведение

Системный клиренс варьирует от 29,2 л/ч/м^2 до 92,2 л/ч/м^2, в зависимости от пола и возраста пациента (вариабельность между субъектами 52,2 %). Клиренс у женщин примерно на 25 % ниже, чем у мужчин; как у мужчин, так и у женщин скорость выведения снижается с возрастом.

При инфузионном введении гемцитабина в рекомендованной дозе 1000 мг/м^2 в течение 30 минут, снижение значений клиренса у женщин и мужчин не обязательно требует снижения дозы препарата.

Менее 10 % введённой дозы выводится с мочой в неизменённом виде. Почечный клиренс составляет от 2 до 7 л/ч/м^2.

В течение недели после введения гемцитабина от 92 до 98 % от введенной дозы выводится из организма: 99 % с мочой, в основном, в виде 2'-дезокси-2',2'-дифторуридина, и 1 % с фекалиями.

Кинетика гемцитабина трифосфата (dFdCTP)

Данный метаболит обнаруживается в мононуклеарных клетках периферической крови, приводимые ниже данные касаются этих клеток.

При введении гемцитабина в дозах от 35 до 350 мг/м^2 поверхности тела путем 30-минутной внутривенной инфузии, концентрация dFdCTP возрастает пропорционально введенной дозе гемцитабина, достигая величины равновесной концентрации 0,4 - 5 мкг/мл.

При значениях концентрации гемцитабина в плазме крови более 5 мкг/мл дальнейшего повышения концентрации dFdCTP не происходит, что свидетельствует о насыщении процесса образования этого метаболита.

Период полувыведения dFdCTP в терминальной фазе составляет 0,7 - 12 ч.

Кинетика 2'-дезокси-2',2'-дифторуридина

Максимальные значения концентрации в плазме (через 3 - 15 минут после окончания 30-минутной инфузии препарата в дозе 1000 мг/м^2): 28 - 52 мкг/мл. Остаточная концентрация при применении препарата один раз в неделю: 0,07 - 1,12 мкг/мл, без явных признаков накопления.

Процесс снижения концентрации dFdU в плазме крови имеет трехфазный характер, средний период полувыведения в заключительной фазе составляет 65 часов (диапазон 33 - 84 ч).

Степень образования dFdU из исходного вещества: 91 % - 98 %.
Средний объем распределения центрального компартмента: 18 л/м^2 (в диапазоне 11 - 22 л/м^2).
Среднее значение объема распределения в стационарной фазе (Vss): 150 л/м^2 (в диапазоне 96 - 228 л/м^2).
Препарат хорошо распределяется в тканях.
Среднее значение клиренса: 2,5 л/ч/м^2 (в диапазоне 1 - 4 л/ч/м^2).
Выведение с мочой: полное.

Комбинированная терапия гемцитабином и паклитакселом
При совместном применении гемцитабина и паклитаксела фармакокинетика препаратов не изменяется.
Комбинированная терапия гемцитабином и карбоплатином
При совместном применении гемцитабина и карбоплатина фармакокинетика гемцитабина не изменяется.
Нарушение функции почек
Почечная недостаточность легкой или умеренной степени (скорость клубочковой фильтрации 30 - 80 мл/мин) не оказывает существенного влияния на фармакокинетику гемцитабина.

Показания к применению

- Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак лёгкого в качестве терапии первой линии в комбинации с цисплатином или карбоплатином, 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 активному веществу или к любому из вспомогательных веществ,
- беременность,
- период кормления грудью,
- детский возраст до 18 лет (отсутствие достаточных данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью: При нарушении функции печени и/или почек, угнетении костномозгового кроветворения (в том числе на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии), сердечно-сосудистых заболеваниях в анамнезе, острых инфекционных заболеваниях ви-

русной, грибковой или бактериальной природы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Беременность
Адекватных исследований по применению гемцитабина у женщин во время беременности не проводилось. Однако, исследования, проведенные на животных, выявили репродуктивную токсичность гемцитабина, проявляющуюся в появлении врожденных дефектов и других воздействиях на развитие эмбриона или плода, течение беременности и пери - и постнатальное развитие. Применение гемцитабина противопоказано при беременности.
Период грудного вскармливания
Неизвестно, проникает ли гемцитабин в грудное молоко, поэтому нельзя исключить возможное негативное влияние на ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Грудное вскармливание следует прекратить в период применения гемцитабина.

Способ применения и дозы
Гемцитабин вводится внутривенно капельно в течение 30 минут.
Приводимые ниже рекомендованные дозы могут быть скорректированы начиная со следующего цикла терапии или в течение цикла на основании оценки токсичности.
Немелкоклеточный рак легкого*(местнораспространенный или метастатический),* первая линия терапии.
Монотерапия: рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м^2 в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла.
Комбинированная терапия с цисплатином: рекомендованная доза препарата - 1250 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла или 1000 мг/м^2 в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла. Цисплатин вводится в дозе 70 мг/м^2 в 1-й день цикла после инфузии гемцитабина на фоне гипергидратации.
Комбинированная терапия с карбоплатином: рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м^2 или 1200 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. Карбоплатин вводится из расчета AUC (площадь под кривой «концентрация-время») 5,0 мг/мл/мин в 1-й 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 вводится в дозе 175 мг/м^2 внутривенно капельно в течение 3 ч в 1-й день каждого 21-дневного цикла с последующим введением гемцитабина. Рекомендованная доза препарата - 1250 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла.
Перед началом комбинированной терапии (гемцитабин + паклитаксел) абсолютное число гранулоцитов в крови у пациента должно быть не менее 1,5*10^9/л.
Уротелиальный рак *(рак мочевого пузыря (местнораспространенный, метастатический и поверхностный), почечной лоханки, мочеточника, мочеиспускательного канала).*
Монотерапия: рекомендованная доза препарата - 1250 мг/м^2 в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла.
Комбинированная терапия с цисплатином: рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м^2 в 1-й, 8-й и 15-й дни в сочетании с цисплатином, который вводится в дозе 70 мг/м^2 сразу после инфузии гемцитабина в 1-й или во 2-й день каждого 28-дневного цикла.
Клинические исследования показали, что при дозе цисплатина 100 мг/м^2 наблюдается более выраженная миелосупрессия.

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

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

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

Рак поджелудочной железы

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

Рак шейки матки

Комбинированная терапия

При местнораспространённом раке при последовательной химиолучевой терапии (неоадъювантно) и при метастатическом раке гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. Цисплатин вводится в дозе 70 мг/м^2 в 1-й день цикла на фоне гипергидратации перед введением гемцитабина.

При местнораспространённом раке при одновременной химиолучевой терапии (неоадъювантно) гемцитабин вводится 1 раз в неделю за 1-2 ч до начала лучевой терапии в дозе 1250 мг/м^2, непосредственно после введения цисплатина в дозе 40 мг/м^2.

Рак желчевыводящих путей

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

Коррекция дозы

Коррекция дозы препарата в связи с явлениями гематологической токсичности

Начало цикла терапии: независимо от показаний, перед каждым введением препарата необходимо оценивать число тромбоцитов и гранулоцитов в крови.

Условием начала лечения является абсолютное количество гранулоцитов не менее 1,5*10^9/л и количество тромбоцитов не менее 100*10^9/л.

Во время цикла терапии: в случае развития гематологической токсичности во время проведения цикла терапии доза гемцитабина может быть уменьшена, либо её введение отложено в соответствии со следующими рекомендациями:

Коррекция дозы гемцитабина, применяемого в монотерапии или в комбинации с цисплатином при лечении рака мочевого пузыря, немелкоклеточного рака легкого и рака поджелудочной железы			
Абсолютное количество гранулоцитов (в 1 л)		Количество тромбоцитов (в 1 л)	% от стандартной дозы
> 1*10^9	и	> 100*10^9	100
0,5*10^9 - 1*10^9	или	50*10^9 - 100*10^9	75
< 0,5*10^9	или	< 50*10^9	Отложить введение*

*При увеличении количества нейтрофилов до 0,5*10^9/л и гранулоцитов до 50*10^9/л введение гемцитабина может быть продолжено в рамках цикла.

Коррекция дозы гемцитабина, применяемого в комбинации с паклитакселом при лечении рака молочной железы			
Абсолютное количество гранулоцитов (в 1 л)		Количество тромбоцитов (в 1 л)	% от стандартной дозы
≥ 1,2*10^9	и	> 75*10^9	100
1*10^9 - < 1,2*10^9	или	50*10^9 - 75*10^9	75

$0,7*10^9$ - $< 1*10^9$	и	$\geq 50*10^9$	50
$< 0,7*10^9$	или	$< 50*10^9$	Отмена введения*

*Лечение в рамках цикла не возобновляется. Очередное введение гемцитабина проводится в 1-й день очередного цикла при восстановлении количества гранулоцитов как минимум до $1,5*10^9$/л и тромбоцитов до $100*10^9$/л.

Коррекция дозы гемцитабина, применяемого в комбинации с карбоплатином при лечении рака яичников			
Абсолютное количество гранулоцитов (в 1 л)		Количество тромбоцитов (в 1 л)	% от стандартной дозы
$> 1,5*10^9$	и	$\geq 100*10^9$	100
$1*10^9 – 1,5*10^9$	или	$75*10^9 – 100*10^9$	50
$< 1*10^9$	или	$< 75*10^9$	Отмена введения*

*Лечение в рамках цикла не возобновляется. Очередное введение гемцитабина проводится в 1 день очередного цикла при достижении количества гранулоцитов как минимум до $1,5*10^9$/л и тромбоцитов до$100*10^9$/л.

Последующие циклы терапии: доза гемцитабина на очередном цикле должна быть уменьшена на 25 % при всех показаниях в случаях, если при предыдущем цикле наблюдалось:
- снижение абсолютного числа гранулоцитов $< 0,5*10^9$/л, продолжающееся более 5 дней,
- снижение абсолютного числа гранулоцитов $< 0,1*10^9$/л, продолжающееся более 3 дней,
- фебрильная нейтропения,
- снижение числа тромбоцитов $< 25*10^9$/л,
- цикл был отложен более чем на 1 неделю из-за гематологической токсичности.

Коррекция дозы препарата в связи с явлениями негематологической токсичности

Для выявления негематологической токсичности должны проводиться периодический физикальный осмотр и контроль функций печени и почек. Доза препарата может быть уменьшена в каждом последующем цикле или в течение уже начатого цикла в зависимости от степени проявления токсичности у пациента. В случае тяжелой (3 или 4 степень) негематологической токсичности, за исключением случаев тошноты/рвоты, терапию гемцитабином следует приостановить или снизить величину дозы в зависимости от решения лечащего врача. Решение о возобновлении лечения принимает врач.

Данные по коррекции дозы цисплатина, карбоплатина и паклитаксела, применяемых в комбинированной терапии с гемцитабином, приведены в Резюме характеристик этих препаратов.

Способ введения

Инфузионное введение гемцитабина обычно хорошо переносится пациентами и может проводиться в амбулаторных условиях. В случае экстравазации инфузию прекращают и возобновляют введение препарата в другую вену. После введения гемцитабина необходимо проводить тщательное наблюдение пациента в течение некоторого времени.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени и почек: применять гемцитабин у пациентов с печёночной недостаточностью или с нарушенной функцией почек следует с осторожностью, так как достаточных данных по применению препарата у этой категории пациентов нет. Почечная недостаточность от легкой до умеренной степени выраженности (скорость клубочковой фильтрации от 30 мл/мин до 80 мл/мин) не оказывает заметного влияния на фармакокинетику гемцитабина.

Пожилые пациенты (> 65 лет): гемцитабин хорошо переносится пациентами старше 65 лет. Специфические рекомендации по изменению дозы препарата для данной популяции отсутствуют.
Дети (< 18 лет): гемцитабин не рекомендуется назначать детям в возрасте до 18 лет в связи с недостаточной информацией по безопасности и эффективности препарата в данной популяции.

Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий
В качестве растворителя следует использовать только 0,9 % раствор натрия хлорида без консервантов.
Совместимость препарата с другими веществами не изучалась, поэтому не рекомендуется смешивать приготовленный раствор гемцитабина с другими препаратами.
Для приготовления раствора препарата во флакон медленно вводят необходимое количество 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций (не менее количества, указанного в таблице ниже) и осторожно встряхивают флакон до полного растворения содержимого.

Дозировка препарата во флаконе	Необходимый объем 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций	Объем восстановленного раствора	Концентрация гемцитабина в растворе
200 мг	5 мл	5,26 мл	38 мг/мл
1000 мг	25 мл	26,3 мл	38 мг/мл
1500 мг	37,5 мл	39,5 мл	38 мг/мл

Полученный раствор должен быть прозрачным.
Максимальная концентрация восстановленного раствора гемцитабина не должна превышать 38 мг/мл, так как при более высоких концентрациях возможно неполное растворение препарата.
Приготовленный раствор гемцитабина, содержащий нужную дозу препарата, перед введением разбавляют 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций в количестве, достаточном для 30-минутной внутривенной инфузии.
Перед парентеральным введением раствора препарата следует убедиться в отсутствии в нем нерастворенных частиц и изменения цвета раствора.
Раствор препарата нельзя замораживать (возможна кристаллизация раствора).
Приготовленный раствор препарата предназначен только для однократного применения.
Обращение с препаратом
Необходимо соблюдать правила безопасного приготовления и обращения с цитотоксичными медицинскими препаратами, принятые в лечебном учреждении.
С препаратом не должны работать беременные женщины. Приготовление раствора препарата должно производиться опытным персоналом в специально предназначенном помещении. Рабочая поверхность должна быть покрыта одноразовой впитывающей бумагой с пластиковым покрытием на обратной стороне.
При работе необходимо использовать защитные очки, одноразовые перчатки, маску, одноразовый фартук. Необходимо использовать меры предосторожности, исключающие случайное попадание препарата в глаза. В случае случайного контакта препарата с глазами необходимо немедленно тщательно промыть их водой.
Следует аккуратно собирать инфузионную систему, избегая протечек (рекомендуется использовать соединители типа Луер лок). С целью снижения давления и избегания образования аэрозоля рекомендуется использовать иглы с отверстиями большого диаметра.
В случае просыпания препарата или протечки его раствора уборку следует проводить с использованием защитных перчаток. При уборке экскрементов и рвотных масс следует соблюдать осторожность.

Утилизация
Весь неиспользованный препарат должен быть утилизирован.

Побочное действие
Побочные реакции, встречавшиеся чаще чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: *очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до <1/100); редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10000).*

Инфекционные и паразитарные заболевания: *часто* - инфекции; *нечасто* - сепсис.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: *очень часто* – анемия, лейкопения, тромбоцитопения; *часто* - фебрильная нейтропения; *нечасто* - тромботическая микроангиопатия; *очень редко* - тромбоцитоз.
Нарушения со стороны иммунной системы: *очень редко* - анафилактическая реакция.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *часто* – анорексия.
Нарушения со стороны системы желудочно-кишечного тракта: *очень часто* - тошнота, рвота, повышение активности "печеночных" ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ), алантнаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы; *часто:* диарея, стоматит, язвенное поражение слизистой оболочки полости рта, запор, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови; *нечасто* - гепатотоксичность тяжелой степени выраженности, включая печеночную недостаточность, в некоторых случаях с летальным исходом; *редко* - повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ); *очень редко* - ишемический колит.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: *очень часто* - протеинурия легкой степени выраженности, гематурия; *нечасто* - почечная недостаточность; *редко* – повышение концентрации креатинина, мочевины и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) при гемолитико-уремическом синдроме.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *очень часто* - аллергические кожные высыпания легкой степени выраженности, сопровождающиеся зудом, алопеция (обычно минимальная потеря волос); *часто:* - кожный зуд, повышенная потливость; *редко* - язвы, образование везикул, шелушение кожи, реакции со стороны кожи тяжелой степени выраженности, включая десквамацию и буллезное поражение кожи; *очень редко* - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: *очень часто* - одышка; *часто* - кашель, ринит; *нечасто* – бронхоспазм, интерстициальный пневмонит; *редко* - отек легких, острый респираторный дистресс-синдром.
Нарушения со стороны сердца: *нечасто* - сердечная недостаточность, аритмия (преимущественно суправентрикулярная); *редко* - инфаркт миокарда.
Нарушения со стороны сосудов: *очень часто* – отеки, периферические отеки; *редко* - снижение артериального давления, васкулит периферических сосудов, гангрена; *очень редко* - синдром повышенной проницаемости капилляров.
Нарушения со стороны нервной системы: *часто* - головная боль, бессонница, сонливость; *нечасто* – нарушение мозгового кровообращения; *очень редко:* - синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ).
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: *часто* - боль в спине, миалгия.
Прочие: *очень часто* - гриппоподобный синдром. Также были зарегистрированы случаи недомогания, потливость; *часто* - повышение температуры тела, астения, озноб; *редко* - реакции в месте введения, преимущественно легкой степени выраженности.
Гиперчувствительность: анафилактоидные реакции регистрировались очень редко.
Лучевая токсичность регистрировалась редко (см. «Взаимодействие с другими видами терапии»).

Применение гемцитабина в комбинации *с паклитакселом при раке молочной железы*
Нежелательные явления III степени тяжести
Гематологическая токсичность: анемия 5,7 %, тромбоцитопения 5,3 %, нейтропения 31,3 %.
Негематологическая токсичность: фебрильная нейтропения 4,6 %, повышенная утомляемость 5,7 %, диарея 3,1 %, моторная нейропатия 2,3 %, сенсорная нейропатия 5,3 %.
Нежелательные явления IV степени тяжести
Гематологическая токсичность: анемия 1,1 %, тромбоцитопения 0,4 %, нейтропения 17,2 % (нейтропения IV степени продолжительностью более 7 дней была зарегистрирована у 12,6 % пациентов).
Негематологическая токсичность: фебрильная нейтропения 0,4 %, повышенная утомляемость 0,8 %, моторная нейропатия 0,4 %, сенсорная нейропатия 0,4 %.

Применение гемцитабина в комбинации с цисплатином при раке мочевого пузыря
Нежелательные явления III степени тяжести
Гематологическая токсичность: анемия 24 %, тромбоцитопения 29 %.
Негематологическая токсичность: тошнота и рвота 22 %, диарея 3 %, инфекция 2 %, стоматит 1 %.
Нежелательные явления IV степени тяжести
Гематологическая токсичность: анемия 4 %, тромбоцитопения 29 %.
Негематологическая токсичность: инфекция 1 %.

Применение гемцитабина в комбинации с карбоплатином при раке яичников
Нежелательные явления III степени тяжести
Гематологическая токсичность: анемия 22,3 %, нейтропения 41,7 %, тромбоцитопения 30,3 %, лейкопения 48 %.
Негематологическая токсичность: кровотечение 1,8 %, фебрильная нейтропения 1,1 %.
Нежелательные явления IV степени тяжести
Гематологическая токсичность: анемия 5,1 %, нейтропения 28,6 %, тромбоцитопения 4,6 %, лейкопения 5,1 %.
Негематологическая токсичность: инфекция без нейтропении 0,6 %.

Передозировка
Симптомы: миелосупрессия, парестезия, выраженная кожная сыпь.
При введении гемцитабина в дозах до 5700 мг/м^2 внутривенно капельно за 30 минут каждые 2 недели признаков передозировки не наблюдалось.
Антидот для гемцитабина неизвестен.
При подозрении на передозировку гемцитабина следует контролировать показатели крови и при необходимости назначить симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Специфических исследований взаимодействий гемцитабина не проводилось.

Взаимодействие с другими видами терапии
Лучевая терапия
Сопутствующая лучевая терапия (одновременно с введением гемцитабина или с интервалом < 7 дней): токсичность лечения зависит от многих факторов, включая дозу гемцитабина и частоту его введения, дозу облучения, методику лучевой терапии, характер облучаемой ткани и ее объем. Было показано, что гемцитабин обладает радиосенсибилизирующей активностью. В одном исследовании, где пациенты с немелкоклеточным раком легкого получали гемцитабин в дозе 1000 мг/м^2 на протяжении 6 последовательных недель в сочетании с терапевтическим облучением на область грудной клетки, была отмечена значи-

тельная токсичность в виде тяжелого и потенциально угрожающего жизни воспаления слизистой оболочки, главным образом эзофагита и пневмонита, особенно у пациентов с большим объемом облучаемых тканей (медиана объема облучаемой ткани 4795 $см^3$). В последующих исследованиях было показано, что сочетание более низких доз гемцитабина и лучевой терапии лучше переносится пациентами и позволяет обеспечить предсказуемый профиль токсичности. Так, в одном из исследований II фазы пациентам с немелкоклеточным раком легкого проводилась лучевая терапия в дозе 60 Гр совместно с введением гемцитабина (600 $мг/м^2$ 4 раза) и цисплатина (80 $мг/м^2$ 2 раза) на протяжении 6 недель.

Последовательная лучевая терапия (перерыв > 7 дней): по существующим данным, введение гемцитабина более чем за 7 дней до начала лучевой терапии или более чем через 7 дней после ее завершения не сопровождается увеличением токсичности, за исключением поражения кожи, связанного с введением химиопрепарата после облучения.

Лечение гемцитабином может быть начато после разрешения всех острых лучевых реакций, но не ранее чем через 7 дней после облучения.

Как при сопутствующем, так и при последовательном применении гемцитабина и лучевой терапии возможно лучевое поражение облучаемых тканей (напр., эзофагит, колит и пневмонит).

Другие виды взаимодействия

Из-за риска системных, возможно летальных осложнений, особенно у пациентов со сниженным иммунным статусом, не рекомендуется применять совместно с гемцитабином вакцину желтой лихорадки и другие живые аттенюированные вакцины.

Несовместимость

Нельзя смешивать гемцитабин с другими лекарственными препаратами и растворителями за исключением указанных в разделе «Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий».

Особые указания

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

Увеличение длительности инфузии и частоты введения препарата приводит к увеличению токсичности.

Гематологическая токсичность

Гемцитабин может угнетать функцию костного мозга, что проявляется в виде лейкопении, тромбоцитопении и анемии.

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.

Обычно подавление функции костного мозга носит кратковременный характер, не требует снижения дозы и редко приводит к необходимости прерывания лечения.

Показатели периферической крови могут продолжать ухудшаться после прерывания терапии гемцитабином. У пациентов с нарушенной функцией кроветворения лечение следует начинать с осторожностью. При применении гемцитабина в комбинации с другими противоопухолевыми химиопрепаратами необходимо учитывать риск кумулятивного подавления функции костного мозга.

Недостаточность функции печени и почек

Необходимо проводить регулярное обследование больного и оценку функции почек и печени (включая вирологические тесты).

У пациентов с печеночной недостаточностью или с нарушением функции почек гемцитабин следует применять с осторожностью ввиду отсутствия четких рекомендаций по

дозированию препарата у пациентов этих групп.
Введение гемцитабина при метастазах в печени, гепатите и алкоголизме в анамнезе, а также при циррозе печени увеличивает риск развития печеночной недостаточности.
У пациентов, получающих гемцитабин, редко выявляют клинические симптомы гемолитико-уремического синдрома (ГУС). При появлении первых признаков микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстрое снижение концентрации гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение сывороточной концентрации билирубина, креатинина, азота мочевины или повышение активности лактатдегидрогеназы, гемцитабин должен быть отменен.
Даже при отмене терапии почечная недостаточность может оказаться необратимой, что потребует проведение гемодиализа.
Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии
Очень редко у пациентов, которые получали гемцитабин в режиме монотерапии или в составе комбинированной химиотерапии, наблюдался синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ) с потенциально серьезными последствиями. Наиболее часто у пациентов, получавших гемцитабин с проявлениями СЗОЛ, встречаются острое повышение артериального давления и судороги, также возможны головная боль, летаргия, спутанность сознания, слепота. Диагноз СЗОЛ подтверждается МРТ (магнитно-резонансной томографией). СЗОЛ обычно обратим в случае проведения соответствующих терапевтических мер. Если во время терапии гемцитабином развивается СЗОЛ, необходимо отменить применение препарата и проводить поддерживающие мероприятия, включая контроль артериального давления и противосудорожную терапию.
Сердечно-сосудистые заболевания
В связи с риском развития сердечных и/или сосудистых нарушений, вызванных применением гемцитабина, лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе должно проводиться с особыми мерами предосторожности.
Синдром повышенной проницаемости капилляров
Очень редко у пациентов, получавших гемцитабин в качестве монотерапии или в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами, наблюдался синдром повышенной проницаемости капилляров. При его выявлении на ранних сроках и принятии адекватных мер, состояние обычно поддается коррекции, но были зарегистрированы и смертельные случаи. Это состояние характеризуется системным повышением проницаемости капилляров и переходом внутрисосудистой жидкости и белков в интерстициальное пространство. Клинические признаки включают в себя генерализованные отеки, увеличение массы тела, гипоальбуминемию, выраженное снижение артериального давления, острую почечную недостаточность и отек легких. Если во время терапии гемцитабином развивается синдром повышенной проницаемости капилляров, необходимо прекратить применение гемцитабина и проводить поддерживающую терапию. Синдром повышенной проницаемости капилляров может развиться в поздних циклах химиотерапии, в литературе описывается его связь с острым респираторным дистресс-синдромом.
Заболевания легких
В ходе терапии гемцитабином выявляют связанные с введением препарата нарушения функции легких, в некоторых случаях тяжелой степени выраженности (такие как отек легких, интерстициальный пневмонит или острый респираторный дистресс-синдром). При развитии этих эффектов следует решить вопрос об отмене терапии гемцитабином и начать соответствующее лечение. Этиология этих эффектов неизвестна. При раннем проведении поддерживающих мероприятий возможно улучшение состояния.
Сопутствующая лучевая терапия
Риск кожных реакций возрастает при наличии лучевой терапии в анамнезе.
В зависимости от степени токсичности дозу препарата можно снижать ступенчато в ходе каждого цикла или с началом нового цикла лечения.

Фертильность

Во время лечения и в течение 6-и месяцев после окончания терапии гемцитабином следует использовать надежные методы контрацепции. В случае наступления беременности на фоне лечения препаратом пациентке следует проинформировать об этом своего лечащего врача.

В исследованиях фертильности на самцах мышей показано, что применение гемцитабина вызывает гипосперматогенез. Мужчинам, получающим гемцитабин, рекомендуется прибегнуть к криоконсервации спермы до начала лечения в связи с риском бесплодия.

Пациенты, находящиеся на натриевой диете

При лечении пациентов, находящихся на контролируемой натриевой диете, следует учитывать содержание в препарате натрия в следующих количествах:
флакон 200 мг Гемцитабина медак содержит 3,5 мг (< 1 ммоль) натрия,
флакон 1000 мг Гемцитабина медак содержит 17,5 мг (< 1 ммоль) натрия,
флакон 1500 мг Гемцитабина медак содержит 26,3 мг (< 1 ммоль) натрия.

Влияние на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами

Данные о влиянии терапии гемцитабином на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами отсутствуют, однако, некоторые побочные действия препарата, такие как повышенная сонливость, могут отрицательно влиять на способность выполнять такие действия. В период лечения гемцитабином необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.
По 200 мг, 1000 мг или 1500 мг гемцитабина во флаконе из бесцветного стекла (тип I, Е.Ф.), укупоренном пробкой из хлорбутиловой резины и обжатом алюминиевым колпачком с полимерной защитной крышкой. На флакон наклеивается этикетка.
Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

медак ГмбХ,
Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия
(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы:
Онкотек Фарма Продакшн ГмбХ
Ам Фармапарк, 06861 Дессау-Росслау, Германия

(Am Pharmapark 06861 Dessau-Rosslau, Germany)
Производитель, осуществляющий вторичную упаковку и выпускающий контроль качества:
медак ГмбХ
Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия (Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Претензии от потребителей и рекламации по качеству препарата направлять по адресу:
Представитель производителя в РФ
ООО «КорФарма»
121087 Москва, ул. Барклая, д.6, стр. 5, оф. 417
Тел.(факс) (495)-971-3291

Представитель фирмы А.М. Тимаков