МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Гемцитабин Плива
наименование лекарственного препарата

лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 200 мг, 1 г
лекарственнаяформа, дозировка

Плива-Лахема А.О., Чешская Республика
наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 280812 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Торговое название препарата: Гемцитабин Плива	**Торговое название препарата:** Гемцитабин-Тева
Фармакологические свойства ***Фармакодинамика*** Гемцитабин представляет собой антиметаболит группы аналогов пиримидина. Препарат подавляет синтез ДНК. Проявляет циклоспецифичность, действуя на клетки в фазах S и G1/S. Метаболизируется в клетке под действием нуклеозидкиназ с образованием активных дифосфатных и трифосфатных нуклеозидов. Дифосфатные нуклеозиды	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** Противоопухолевое средство, антиметаболит группы аналогов пиримидина, подавляет синтез ДНК. Проявляет циклоспецифичность, действуя на клетки в фазе S и на границе фаз G1 и S. Метаболизируется в клетке под действием нуклеозидкиназ до активных дифосфатных и трифосфатных нуклеозидов. Дифосфатные

Старая редакция	Новая редакция
ингибируют рибонуклеотидредуктазу, являющуюся единственным ферментом, катализирующим образование дезоксинуклеозидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК. Трифосфатные нуклеозиды способны встраиваться в цепь ДНК (в меньшей степени РНК), что приводит к прекращению дальнейшего синтеза ДНК и запрограммированному лизису клетки (апоптозу). Гемцитабин является также сильным радиосенсибилизирующим средством даже в концентрациях более низких, чем цитотоксические. ***Фармакокинетика*** Метаболизируется в клетках печени, почек, крови под действием фермента цитидиндезаминазы поэтапно, до образования неактивного метаболита 2-дезокси-2',2'-дифторуридина. Объем распределения в существенной мере зависит от продолжительности инфузий и пола. Связь с белками плазмы - низкая (менее 10%). Системный клиренс, который колеблется примерно от 30 л/ч/м^2 до 90 л/ч/м^2, зависит от возраста и пола (у женщин клиренс на 25% меньше, чем у мужчин; с возрастом	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 (апоптоз). Гемцитабин является также сильным радиосенсибилизирующим средством даже в концентрациях более низких, чем цитотоксические. ***Фармакокинетика*** Максимальная плазменная концентрация гемцитабина (от 3,2 мкг/мл до 45,5 мкг/мл) достигается через 5 минут после окончания инфузий. Фармакокинетический анализ исследований с однократным и многократным введением доз показывает, что объём распределения в значительной степени зависит от пола. Связывание гемцитабина с белками плазмы незначительное. В организме гемцитабин быстро метаболизируется под действием цити-

Старая редакция	Новая редакция
клиренс гемцитабина уменьшается). Период полувыведения колеблется от 42 минут до 94 минут. Выводится главным образом почками в виде неактивного метаболита 2'-дезокси-2',2'-дифторуридина (89%), а также в неизмененном виде (менее 10%); менее 1% - с каловыми массами. При сниженной функции почек в организме может накапливаться неактивный метаболит.	диндезаминазы в печени, почках, крови и других тканях, в результате чего образуются гемцитабин моно-, ди- и трифосфатые нуклеозиды, из которых активными считаются ди- и трифосфатные нуклеозиды. Гемцитабин быстро выводится из организма с мочой в основном в виде неактивного метаболита 2'-дезокси-2',2'-дифторуридина. Менее 10% введённой внутривенно (в/в) дозы обнаруживается в моче в виде неизмененного гемцитабина. Системный клиренс, который колеблется примерно от 30 л/ч/м^2 до 90 л/ч/м^2, зависит от возраста и пола: скорость выведения у женщин примерно на 25% ниже, чем у мужчин; как у мужчин, так и у женщин скорость выведения снижается с возрастом. Период полувыведения колеблется от 42 минут до 94 минут. При соблюдении рекомендованного режима дозирования полное выведение гемцитабина происходит в течение 5-11 ч от начала инфузии. При введении один раз в неделю гемцитабин не накапливается в организме.

Старая редакция	Новая редакция
	Комбинированная терапия гемцитабином и паклитакселом. При совместном введении гемцитабина и паклитаксела фармакокинетика препаратов не изменяется. *Комбинированная терапия гемцитабином и карбоплатином.* При совместном введении гемцитабина и карбоплатина фармакокинетика гемцитабина не изменяется. *Нарушение функции почек.* Почечная недостаточность легкой или умеренной степени (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) не оказывает существенного влияния на фармакокинетику гемцитабина.
Показания к применению Немелкоклеточный рак легкого. Рак поджелудочной железы. Рак мочевого пузыря. Рак молочной железы. Местнораспространенный или метастатический рак шейки матки. Гемцитабин в монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми средствами также проявляет активность при раке яичников, местнораспространенном мелкоклеточном раке легкого и местнораспространенном	**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 (по шкале ECOG). • Неоперабельный, местнорецидивирующий или метастатический рак молочной железы в составе комбинированной терапии с пак-

Старая редакция	Новая редакция
рефрактерном раке яичка.	литакселом 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 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.
Противопоказания - повышенная чувствительность к гемцитабину или другим компонентам препарата; - беременность и период кормления грудью.	**Противопоказания** Повышенная чувствительность к гемцитабину или другим компонентам препарата; гемолитико-уремический синдром; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (отсутст-

Старая редакция	Новая редакция
	вие 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), при одновременно проводимой лучевой терапии, острых инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы (в том числе ветряной оспе, опоясывающем лишае).	**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, при метастатическом поражении печени, гепатите, циррозе, алкоголизме, одновременно проводимой лучевой терапии, острых инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы (в том числе ветряной оспе, опоясывающем лишае).
Способ применения и дозы Внутривенно капельно (в течение 30 мин). Гемцитабин входит в состав многих химиотерапевтических режимов в связи с чем, при подборе доз и режима введения препарата в каждом индивидуальном случае следует обращаться к специальной литературе. Немелкоклеточный рак легкого. В качестве монотерапии рекомендованная доза составляет 1000 мг/м^2 1 раз в не-	**Способ применения и дозы** Внутривенно капельно в течение 30 минут. ***Немелкоклеточный рак легкого*** Монотерапия: рекомендуемая доза - 1000 мг/м^2 в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла. Комбинированная терапия с цисплатином: рекомендуемая доза - 1250 мг/м^2 в 1-й и 8-й день каждого 21-дневного цикла или 1000 мг/м^2 в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого

Старая редакция	Новая редакция
делю в течение 3 недель с последующим недельным перерывом, каждые 28 дней. В комбинации с цисплатином гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м^2 в 1 и 8 дни каждого 21-дневного цикла или в дозе 1000 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Рак поджелудочной железы. Рекомендованная доза - 1000 мг/м^2 1 раз в неделю в течение 7 недель с последующим недельным перерывом. Последующие циклы должны состоять из инфузий, проводимых 1 раз в неделю в течение 3-х недель, с последующим недельным перерывом. Рак молочной железы. При прогрессировании заболевания после первой линии терапии, включающей антрациклины или без них (при противопоказании применения антрациклинов) гемцитабин применяется в качестве монотерапии в дозе 1000-1200 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни каждые 28 дней. В комбинации с паклитакселом препарат применяется в дозе 1250 мг/м^2 в 1 и 8 дни каждого 21-дневного цикла. Рак мочевого пузыря. Рекомендованная доза - 1250 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни каждые 28 дней при монотерапии или	28-дневного цикла. Цисплатин вводится в дозе 70 мг/м^2 в 1-й день цикла на фоне водной нагрузки после инфузии гемцитабина. Комбинированная терапия с карбоплатином: рекомендуемая доза - 1000 мг/м^2 или 1200 мг/м^2 в 1-й и 8-й день каждого 21-дневного цикла. Карбоплатин вводится в дозе AUC (площадь под кривой "концентрация-время") 5,0 мг/мл*мин в 1-й день цикла после инфузии гемцитабина. ***Рак молочной железы*** Комбинированная терапия: в качестве терапии 1-й линии при прогрессировании заболевания после неоадъювантной терапии, включающей антрациклины, рекомендуемая доза - 1250 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни в сочетании с паклитакселом, который вводится после введения гемцитабина в дозе 175 мг/м^2 в 1-й день каждого 21-дневного цикла в/в капельно примерно в течение 3 ч. ***Уротелиальный рак*** Монотерапия: рекомендуемая доза - 1250 мг/м^2 в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла.

Старая редакция	Новая редакция
1000 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни в сочетании с цисплатином, который вводится сразу после введения гемцитабина в дозе 70 мг/м^2 в 1 или во 2 день каждого 28-дневного цикла. Местнораспространенный или метастатический рак шейки матки При данном заболевании применяется комбинированная терапия. При последовательной химиолучевой терапии (неоадъювантно) гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м^2 в 1 и 8 дни каждого 21-дневного цикла. Цисплатин вводится после введения гемцитабина в дозе 70 мг/м^2 в 1 день цикла на фоне гипергидратации. При местнораспространенном раке при одновременной химиолучевой терапии гемцитабин вводится 1 раз в неделю за 1-2 часа до начала лучевой терапии в дозе 125 мг/м^2 в сочетании с цисплатином в дозе 40 мг/м^2, который вводится сразу же после введения гемцитабина. В случае развития гематологической токсичности доза Гемцитабина Плива может быть уменьшена либо ее введение отложено в соответствии со следующими рекомендациями: при абсо-	Комбинированная терапия: рекомендуемая доза - 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. ***Эпителиальный рак яичников*** Монотерапия: рекомендуемая доза - 800-1250 мг/м^2 в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза - 1000 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни в сочетании с карбоплатином в дозе AUC 4,0 мг/мл*мин, который вводится сразу после инфузии гемцитабина в 1-й день каждого 21-дневного цикла. ***Рак поджелудочной железы*** Монотерапия: рекомендуемая доза - 1000 мг/м^2 1 раз в неделю в течение 7 недель с последующим недельным перерывом. Затем препарат Гемцитабин-Тева вводится в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла. *В случае развития гематологической токсичности* во время проведения цикла терапии доза препарата

Старая редакция	Новая редакция
лютном числе нейтрофилов (АЧН) более 1000/мкл и тромбоцитов более 100000/мкл используют полную рекомендуемую дозу; при количестве АЧН 500-1000/мкл или тромбоцитов 50000-100000/мкл дозу снижают до 75% от рекомендуемой; если АЧН менее 500/мкл или тромбоцитов менее 50000/мкл, введение откладывают. Для выявления негематологической токсичности необходимо проводить регулярное обследование больного и контроль за функцией печени и почек. В зависимости от степени токсичности дозу можно снижать в ходе каждого цикла или с началом нового цикла ступенчато. Решение об отсрочке очередного введения препарата должно основываться на клинической оценке врачом динамики токсичности. *Больные с нарушениями функции печени и почек.* Гемцитабин следует с осторожностью применять у больных с печёночной недостаточностью или с нарушенной функцией почек. Исследований у больных со значительными нарушениями функции печени и почек не проводилось. Умеренная или средней тяжести почеч-	Гемцитабин-Тева может быть уменьшена, либо ее введение отложено в соответствии со следующими рекомендациями: Модификация дозы гемцитабина, применяемого в монотерапии или в комбинации с цисплатином при лечении рака мочевого пузыря, немелкоклеточного рака легкого и рака поджелудочной железы АЧН (абсолютное число нейтрофилов) (в 1 мкл) / Количество тромбоцитов (в 1 мкл) / % от стандартной дозы более 1000 и более 100000 — 100 500 - 1000 или 50000 - 100000 — 75 менее 500 или менее 50000 — отложить введение* * При увеличении количества нейтрофилов до 500/мкл и тромбоцитов до 50000/мкл введение гемцитабина может быть продолжено в рамках цикла. Модификация дозы гемцитабина, применяемого в комбинации с паклитакселом при лечении рака молочной железы

Старая редакция	Новая редакция
ная недостаточность (клиренс креатинина от 30 мл/мин до 80 мл/мин) не оказывает заметного влияния на фармакокинетику гемцитабина. *Пожилые больные.* Изменения режима дозирования у пациентов старше 65 лет не требуется. *Дети.* Применение гемцитабина у детей не изучалось.	<table><tr><td>АЧН (в 1 мкл)</td><td></td><td>Количество тромбоцитов (в 1 мкл)</td><td>% от стандартной дозы</td></tr><tr><td>не менее 1200</td><td>и</td><td>более 75000</td><td>100</td></tr><tr><td>1000 – менее 1200</td><td>или</td><td>50000 - 75000</td><td>75</td></tr><tr><td>700 - менее 1000</td><td>и</td><td>не менее 50000</td><td>50</td></tr><tr><td>менее 700</td><td>или</td><td>менее 50000</td><td>отложить введение*</td></tr></table> * Лечение в рамках цикла не возобновляется. Очередное введение гемцитабина проводится в 1-й день очередного цикла при восстановлении АЧН как минимум до 1500/мкл и количества тромбоцитов до 100000/мкл. <table><tr><td colspan="4">Модификация дозы гемцитабина, применяемого в комбинации с карбоплатином при лечении рака яичника</td></tr><tr><td>АЧН (в 1 мкл)</td><td></td><td>Количество тромбоцитов (в 1 мкл)</td><td>% от стандартной дозы</td></tr></table>

Старая редакция	Новая редакция

более 1500	и	не менее 100000	100
1000-1500	или	75000 - 100000	50
менее 1000	или	менее 75000	отложить введение*

* Лечение в рамках цикла не возобновляется. Очередное введение гемцитабина проводится в 1-й день очередного цикла при достижении АЧН как минимум до 1500/мкл и количества тромбоцитов до 100000/мкл.

Доза гемцитабина на очередном цикле должна быть уменьшена на 25% при всех показаниях в случаях, если при предыдущем цикле наблюдалось:

- снижение АЧН менее 500/мкл, продолжающееся более 5 дней,
- снижение АЧН менее 100/мкл, продолжающееся более 3 дней,
- фебрильная нейтропения,
- снижение количества тромбоцитов менее 25000/мкл,
- цикл был отложен более чем на 1 неделю из-за гематологической токсичности.

Старая редакция	Новая редакция
	Способ введения Инфузионное введение препарата Гемцитабин-Тева обычно хорошо переносится пациентами и может проводиться в амбулаторных условиях. В случае экстравазации инфузию прекращают и возобновляют введение препарата Гемцитабин-Тева в другую вену. После введения препарата Гемцитабин-Тева пациент должен наблюдаться в течение некоторого времени. *Пациенты с нарушением функции печени и почек:* применять препарат Гемцитабин-Тева у пациентов с печёночной недостаточностью или с нарушенной функцией почек следует с осторожностью, так как достаточных данных по применению гемцитабина 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. *Пожилые пациенты старше 65 лет:* гемцитабин хорошо переносится пациентами старше 65 лет. Специфи-

Старая редакция	Новая редакция
Правила приготовления инфузионного раствора. Для приготовления раствора Гемцитабина Плива следует использовать только 0,9% раствор натрия хлорида без консервантов. Для растворения Гемцитабина Плива во флакон по 200 мг добавляют не менее 5 мл растворителя, во флакон по 1 г – 25 мл растворителя, после чего флакон встряхивают до полного растворения лиофилизата. Максимальная концентрация гемцитабина не должна превышать 40 мг/мл. В растворах с концентрацией гемцитабина более 40 мг/мл возможно неполное растворение. Приготовленный раствор, содержащий нужную дозу препарата, перед введением разбавляют достаточным количеством 0,9% раствора натрия хлорида для проведения внутривенного вливания в течение 30 мин. До введения следует убедиться в отсутствии в растворе взвешенных частиц. Приготовленный раствор может храниться при комнатной температуре (от 15 до 30 ^{0}C) в течение 24 часов; не следует хранить в холодильнике.	ческие рекомендации по изменению дозы препарата Гемцитабин-Тева для данной популяции отсутствуют. ***Приготовление раствора для инфузий*** В качестве растворителя используется только 0,9% раствор натрия хлорида без консервантов. Для приготовления раствора для инфузий во флакон медленно вводят необходимое количество 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций (не менее количества, указанного в таблице ниже) и аккуратно встряхивают флакон до полного растворения содержимого. <table><tr><th>Дозировка гемцитабина во флаконе (мг)</th><th>Необходимый объем 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций (мл)</th><th>Объем восстановленного раствора (мл)</th><th>Концентрация гемцитабина в растворе (мг/мл)</th></tr><tr><td>200</td><td>5</td><td>5,26</td><td>38</td></tr><tr><td>1000</td><td>25</td><td>26,3</td><td>38</td></tr></table>Полученный раствор должен быть прозрачным.

Старая редакция	Новая редакция
дует хранить в холодильнике, так как может произойти кристаллизация.	Максимальная концентрация восстановленного раствора гемцитабина не должна превышать 38 мг/мл, так как при более высоких концентрациях возможно неполное растворение лиофилизата. Приготовленный раствор, содержащий нужную дозу гемцитабина, перед введением разбавляют 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций в количестве, достаточном для 30-минутной в/в инфузии. Перед парентеральным введением раствора препарата Гемцитабин-Тева следует убедиться в отсутствии в нем нерастворенных частиц и изменения цвета раствора. Приготовленный раствор препарата Гемцитабин-Тева предназначен только для однократного применения. Неиспользованный раствор препарата Гемцитабин-Тева должен быть утилизирован.
Побочное действие Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены соответствии со следующей градацией: *очень часто (>10%); часто (>*	**Побочное действие** Побочные реакции классифицированы в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее

Старая редакция	Новая редакция
1%,< 10%); иногда (> 0,1%, < 1%); редко (> 0,01%, <0,1%);крайне редко (<0,01%). *Со стороны органов кроветворения:* часто - лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия; очень редко – тромбоцитоз. *Со стороны системы пищеварения:* очень часто - тошнота, рвота, повышение уровня печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы; часто - анорексия, диарея, запор, стоматит, повышение уровня билирубина. *Со стороны мочевыделительной системы:* очень часто - протеинурия и гематурия; редко - гемолитико-уремический синдром и/или почечная недостаточность. *Со стороны кожи и кожных придатков:* часто - кожные высыпания, кожный зуд, алопеция. *Со стороны дыхательной системы:* очень часто – одышка; часто - кашель, ринит; иногда - бронхоспазм, интерстициальная пневмония, отек легкого; редко - острый респираторный дистресс-синдром (при возникновении данных симптомов лечение следует прекратить). *Со стороны сердечно-сосудистой*	10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко (включая единичные случаи) - менее 0,01%. *Со стороны органов кроветворения:* очень часто - лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто - фебрильная нейтропения; очень редко - тромбоцитоз, микроангиопатическая гемолитическая анемия (быстрое снижение гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение сывороточной концентрации билирубина, креатинина, азота мочевины или повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ)). *Со стороны системы пищеварения:* очень часто - тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы; часто - анорексия, диарея, запор, стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, повышение концентрации билирубина; редко - повышение активности гаммаглутамилтрансферазы; частота не может

Старая редакция	Новая редакция
системы: редко – снижение артериального давления, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, аритмия. *Со стороны нервной системы:* часто - головная боль, сонливость, бессонница, парестезии. *Аллергические реакции:* очень редко – анафилактические реакции. *Прочие:* очень часто – гриппоподобный синдром, периферические отеки; часто - повышение температуры тела, озноб, астения, боли в спине, миалгия; иногда – отечность лица.	быть оценена на основании имеющихся данных - токсическое поражение печени, включая печеночную недостаточность, ишемический колит. *Со стороны мочевыделительной системы:* очень часто - гематурия и протеинурия легкой степени; частота не может быть оценена на основании имеющихся данных - острая почечная недостаточность, гемолитикоуремический синдром (микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острая почечная недостаточность). *Со стороны кожи и кожных придатков:* очень часто - алопеция; редко - шелушение, образование пузырей и язв, повышенная потливость; очень редко - тяжелая десквамация кожи, буллезная кожная сыпь. *Со стороны дыхательной системы:* очень часто - одышка; часто - кашель, ринит; нечасто - бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, отек легкого; редко - острый респираторный дистресс-синдром. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* редко - снижение артери-

Старая редакция	Новая редакция
	ального давления (АД), инфаркт миокарда; частота не может быть оценена на основании имеющихся данных - сердечная недостаточность, аритмия (в основном суправентрикулярная). *Со стороны нервной системы:* часто - головная боль, сонливость, бессонница, парестезии; редко - нарушение мозгового кровообращения, в том числе инсульт. *Аллергические реакции:* очень часто - кожная сыпь, сопровождающаяся зудом: очень редко - анафилактические реакции; частота не может быть оценена на основании имеющихся данных - синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона. *Со стороны опорно-двигательного аппарата*: часто - боли в спине, миалгия. *Прочие:* очень часто - чувство недомогания, гриппоподобный синдром, периферические отеки (обычно проходят после прекращения лечения); часто - повышение температуры тела, озноб, астения; нечасто - отечность лица; редко - реакция в месте введения; очень редко периферче-

Старая редакция	Новая редакция
	ский васкулит, гангрена.
Передозировка *Симптомы:* миелосупрессия, парестезии, выраженная кожная сыпь. *Лечение:* специфического антидота нет. При подозрении на передозировку пациент должен находиться под постоянным врачебным контролем, включающим подсчет формулы крови; при необходимости проводится симптоматическое лечение.	**Передозировка** *Симптомы:* миелодепрессия, 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. *Лечение:* симптоматическая терапия. Следует контролировать степень цитопении.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Гемцитабин Плива обладает радиосенсибилизирующим действием, поэтому при применении препарата на фоне проведения лучевой терапии можно ожидать усиления лучевых реакций. Снижает выработку антител и усиливает побочные эффекты при одновременном применении инактивированных или живых вирусных вакцин (интервал между применением лекарственных средств должен быть от 3 до 12 мес.).	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия** *Сопутствующая лучевая терапия* (одновременно с введением гемцитабина или с интервалом менее 7 дней до начала лечения): в данной ситуации токсичность лечения зависит от многих факторов, включая дозу гемцитабина и частоту его введения, дозу излучения, метод лучевой терапии, характер облучаемой ткани и ее объем. Было показано, что гемцитабин обладает радиосенсибилизирующей активностью. В одном исследовании, где пациенты с

Старая редакция	Новая редакция
	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 значительная токсичность в виде тяжелого и потенциально угрожающего жизни воспаления слизистой оболочки, главным образом эзофагита и пневмонита, особенно у пациентов с большим объемом облучения 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 характеризуется предсказуемым профилем 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 терапия (перерыв более 7 дней): по существующим

Старая редакция	Новая редакция
	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 через 7 дней после облучения или после разрешения всех острых лучевых реакций. Как при сопутствующем, так и при последовательном применении гемцитабина и лучевой терапии возможно лучевое поражение облучаемых тканей (например, эзофагит, колит и пневмонит). *Иммунодепрессанты* (азатиоприн, хлорамбуцил, глюкокортикостероиды, циклофосфамид, циклоспорин, меркаптопурин) увеличивают риск развития инфекций. *Другие виды взаимодействия* При одновременном применении с аттенуированными вирусными вакцинами, в том числе вакциной желтой лихорадки, возможна интенсификация процесса репликации вак-

Старая редакция	Новая редакция
	цинного вируса, усиление побочных реакций и/или снижение выработки антител в организме пациента в ответ на введение вакцины. Поэтому из-за риска системных, возможно летальных осложнений, особенно у больных со сниженным иммунным статусом, интервал между применением гемцитабина и аттенуированных вирусных вакцин должен быть не менее 3 месяцев или более (до 12 месяцев) в зависимости от момента восстановления иммунного статуса пациента. *Несовместимость* Исследования совместимости гемцитабина не проводились. Нельзя смешивать гемцитабин с другими лекарственными препаратами.
Особые указания Лечение Гемцитабином Плива можно проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой химиотерапии. Перед каждым введением препарата необходимо контролировать количество тромбоцитов, лейкоцитов и нейтрофилов в крови. При признаках угнете-	**Особые указания** Лечение препаратом Гемцитабин-Тева можно проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой химиотерапии. Перед каждым введением препарата Гемцитабин-Тева необходимо контролировать количество тромбоци-

Старая редакция	Новая редакция
ния функции костного мозга необходимо приостановить лечение или скорректировать дозу. Периодически необходимо проводить оценку функции почек и печени. Увеличение длительности инфузии и частоты инфузий приводит к возрастанию токсичности. Введение Гемцитабином Плива при метастазах в печени, при гепатите и алкоголизме в анамнезе, а также при циррозе печени увеличивает риск развития печёночной недостаточности. При возникновении первых признаков гемолитико-уремического синдрома лечение Гемцитабином Плива следует прекратить. У больных раком легкого или метастазами в легкие повышен риск возникновения побочных эффектов со стороны системы дыхания. При появлении первых признаков пневмонита или появлении инфильтратов в легких лечение Гемцитабином Плива следует прекратить. Гемцитабин Плива можно начинать вводить после разрешения острых лучевых реакций или не ранее, чем через 7 дней после окончания лучевой тера-	тов, лейкоцитов и гранулоцитов в крови. При признаках угнетения функции костного мозга, вызванного гемцитабином, необходимо приостановить лечение или скорректировать дозу. Обычно подавление функции костного мозга носит краткосрочный характер, не требует снижения дозы и редко приводит к необходимости прерывания лечения. Показатели периферической крови могут продолжать ухудшаться после прерывания терапии гемцитабином. При применении препарата Гемцитабин-Тева в комбинации с другими противоопухолевыми химиопрепаратами необходимо учитывать риск кумулятивного подавления функции костного мозга. Необходимо проводить регулярное обследование пациента 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. При появлении признаков развития

Старая редакция	Новая редакция
пии. Женщинам и мужчинам во время лечения Гемцитабином Плива и как минимум в течение 6 месяцев после следует использовать надежные способы контрацепции. В период лечения следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.	нежелательных явлений со стороны дыхательной системы (например, отек легких, интерстициальный пневмонит или острый респираторный дистресс-синдром у взрослых) на фоне лечения препаратом Гемцитабин-Тева лечение следует прекратить и применить соответствующую терапию. При появлении первых признаков микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстрое снижение гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение сывороточной концентрации билирубина, креатинина, азота мочевины или повышение активности ЛДГ, препарат Гемцитабин-Тева должен быть отменен. Увеличение длительности инфузии и частоты введений приводит к возрастанию токсичности. Лечение препаратом Гемцитабин-Тева начинают после разрешения острых лучевых реакций или не ранее, чем через 7 дней после окончания лучевой терапии. Риск кожных реакций возрастает при наличии лучевой терапии в анамнезе.

Старая редакция	Новая редакция
	В зависимости от степени токсичности дозу можно снижать в ходе каждого цикла или с началом нового цикла ступенчато. Во время лечения и в течение 6-и месяцев после окончания терапии препаратом Гемцитабин-Тева следует использовать эффективные методы контрацепции. Мужчинам, получающим препарат Гемцитабин-Тева, рекомендуется прибегнуть к криоконсервации спермы до начала лечения в связи с риском бесплодия, обусловленным применением данного препарата. При лечении пациентов, находящихся на контролируемой натриевой диете, следует учитывать содержание в препарате Гемцитабин-Тева натрия в следующих количествах: флакон 200 мг Гемцитабин-Тева содержит 3,5 мг (менее 1 ммоль) натрия, флакон 1000 мг Гемцитабин-Тева содержит 17,5 мг (менее 1 ммоль) натрия. ***Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами*** Следует соблюдать осторожность

Старая редакция	Новая редакция
	при применении препарата Гемцитабин- Тева в связи с тем, что возможно развитие побочных реакций, таких как снижение АД, сонливость, которые могут повлиять на способность к управлению транспортными средствами и работу с потенциально опасными механизмами.
Форма выпуска Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий по 200 мг или 1 г, во флаконах бесцветного стекла, укупоренных бромбутиловой пробкой и обкатанных алюминиевыми колпачками типа “flip-off” с полипропиленовой крышкой серого цвета. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.	**Форма выпуска** Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий по 200 мг или 1 г, во флаконах бесцветного стекла, укупоренных бромбутиловой пробкой и обкатанных алюминиевыми колпачками типа “flip-off” с полипропиленовой крышкой серого цвета. По 1флакону, обтянутому прозрачной полимерной пленкой, вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.
	Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль.
Производитель Плива с.р.о. Радлицка 608/2, 15000 Прага 5, Чешская Республика	**Производитель:** Фармацевтический завод Тева Прайвэт Ко. Лтд., Венгрия.

Старая редакция	Новая редакция
Произведено Плива-Лахема А.О. Карасек 1, 62133 Брно, Чешская Республика **Претензии потребителей направлять по адресу представительства в РФ** Представительство компании «Плива Хрватска д.о.о.» 117418 г. Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61 тел. (495) 937-23-20; факс (495) 937-23-21	**Адрес для приема претензий в РФ:** ООО «Тева», 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп.1, тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644- 22-35/36.

Специалист по регистрации Знаменщикова Т.В.