МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-010215/08-111113
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Гемцитабин-Тева
наименование лекарственного препарата

лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 200 мг, 1 г
лекарственная форма, дозировка

Фармацевтический завод Тева Прайвэт Ко. Лтд., Венгрия
наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 11 1113 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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 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-	**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 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-

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	***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.	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	***Уротелиальный рак***
Монотерапия: рекомендуемая доза - 1250 мг/м^2 в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла.	Монотерапия: рекомендуемая доза - 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, 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.	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	***Рак яичников***
Монотерапия: рекомендуемая доза - 800-1250 мг/м^2 в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла.	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.	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.

Старая редакция	Новая редакция
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 Гемцитабин-Тева может быть уменьшена, либо ее введение отложено в соответствии со следующими рекомендациями:	***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 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 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.

Старая редакция

Модификация дозы гемцитабина, применяемого в комбинации с паклитакселом при лечении рака молочной железы

АЧН (в 1 мкл)		Количество тромбоцитов (в 1 мкл)	% от стандартной дозы
не менее 1200	и	более 75000	100
1000 - менее 1200	или	50000 - 75000	75
700 - менее 1000	и	не менее 50000	50
менее 700	или	менее 50000	отложить введение*

* 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.

Модификация дозы гемцитабина, применяемого в комбинации с карбоплатином при лечении рака яичника

АЧН (в 1 мкл)		Количество тромбоцитов (в 1 мкл)	% от стандартной дозы
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 про-

Новая редакция

Модификация дозы гемцитабина, применяемого в комбинации с паклитакселом при лечении рака молочной железы

АЧН (в 1 мкл)		Количество тромбоцитов (в 1 мкл)	% от стандартной дозы
не менее 1200	и	более 75000	100
1000 - менее 1200	или	50000 - 75000	75
700 - менее 1000	и	не менее 50000	50
менее 700	или	менее 50000	отложить введение*

* 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.

Модификация дозы гемцитабина, применяемого в комбинации с карбоплатином при лечении рака яичника

АЧН (в 1 мкл)		Количество тромбоцитов (в 1 мкл)	% от стандартной дозы
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 про-

Старая редакция	Новая редакция
водится 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. <u>Способ введения</u> 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. <u>*Пациенты с нарушением функции печени и почек:*</u> 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 фильт-	водится 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. <u>Способ введения</u> 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. <u>*Пациенты с нарушением функции печени и почек:*</u> 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 фильт-

Старая редакция	Новая редакция
рации от 30 мл/мин до 80 мл/мин) не оказывает заметного влияния на фармакокинетику гемцитабина.	рации 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. Специфические рекомендации по изменению дозы препарата Гемцитабин-Тева для данной популяции отсутствуют.	*Пожилые пациенты старше 65 лет:* гемцитабин хорошо переносится пациентами старше 65 лет. Специфические рекомендации по изменению дозы препарата Гемцитабин-Тева для данной популяции отсутствуют.
Приготовление раствора для инфузий	***Приготовление раствора для инфузий***
В качестве растворителя используется только 0,9% раствор натрия хлорида без консервантов.	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.	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.

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

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

Полученный раствор должен быть прозрачным.	Полученный раствор должен быть прозрачным.
Максимальная концентрация восстановленного раствора гемцитабина не должна	Максимальная концентрация восстановленного раствора гемцитабина не должна

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 классифицированы в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее 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, повы-	**Побочное действие** Побочные реакции классифицированы в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее 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, повы-

Старая редакция	Новая редакция
шение сывороточной концентрации билирубина, креатинина, азота мочевины или повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ)).	шение 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 быть оценена на основании имеющихся данных - токсическое поражение печени, включая печеночную недостаточность, ишемический колит.	*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 гамма-глутаминтрансферазы; частота не может 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, гемолитико-уремический синдром (микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острая почечная недостаточность).	*Со стороны мочевыделительной системы:* очень часто - гематурия и протеинурия легкой степени; частота не может быть оценена на основании имеющихся данных - острая почечная недостаточность, гемолитико-уремический 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 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 дыхательной системы:* очень часто - одышка; часто - кашель, ринит; нечасто - бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, отек легкого; редко - острый респираторный дистресс-синдром.
Со стороны сердечно-сосудистой систе-	*Со стороны сердечно-сосудистой систе-*

Старая редакция	Новая редакция
мы: редко - снижение артериального 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 периферический васкулит, гангрена. **Производитель:** Фармацевтический завод Тева Прайвэт Ко. Лтд., Венгрия.	*мы:* редко - снижение артериального 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 периферический васкулит, гангрена. **Производитель:** Фармацевтический завод Тева Прайвэт Ко. Лтд., ул. Танчич Михай 82, H-2100 Годолло, Венгрия.

Специалист по регистрации Знаменщикова Т.В.

«Тева» «Teva» LLC