ЛП-№(002115)-(РГ-RU) от 17.02.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гемцитабин-Эбеве®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Гемцитабин-Эбеве®.

Международное непатентованное или группировочное наименование: гемцитабин.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав:

1 мл концентрата содержит: *действующее вещество:* гемцитабина гидрохлорид – 11,39 мг (эквивалентно гемцитабину – 10,00 мг); *вспомогательные вещества:* натрия ацетата тригидрат – 1,36 мг; натрия гидроксид – до pH от 5,0 до 6,5; вода для инъекций – 990,18 мг.

Описание: прозрачный раствор, бесцветный или бледно-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги пиримидина.

Код АТХ: L01BC05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гемцитабин представляет собой антиметаболит пиримидина. Препарат проявляет фазоспецифичность, действуя на клетки в S фазе (фаза синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)), и при определенных обстоятельствах блокирует развитие клеток на границе фаз G_1/S.

Гемцитабин метаболизируется внутри клетки под действием нуклеозидкиназы с образованием активных дифосфатных и трифосфатных нуклеозидов. Цитотоксическое действие гемцитабина проявляется за счет ингибирования синтеза ДНК с помощью двух механизмов действия посредством дифосфатных и трифосфатных нуклеозидов. Дифосфатные нуклеозиды ингибируют рибонуклеотидредуктазу, которая действует в качестве единственного катализатора реакций, приводящих к образованию дезоксинуклеозидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК. Ингибирование данного фермента посредством дифосфатных нуклеозидов снижает концентрацию дезоксинуклеозидов в целом и дезоксинуклеозидтрифосфатов в частности. Трифосфатные нуклеозиды активно конкурируют с дезоксинуклеозидтрифосфатами за встраивание в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

молекулы ДНК.

Аналогичным образом небольшое количество гемцитабина может также встраиваться в молекулы рибонуклеиновой кислоты (РНК). Таким образом, сниженная внутриклеточная концентрация дезоксинуклеозидтрифосфатов усиливает встраивание трифосфатных нуклеозидов в ДНК. ДНК-полимераза эпсилон не обладает способностью выводить гемцитабин и выполнять репарацию растущих цепей ДНК. После того как гемцитабин встраивается в ДНК, в растущие цепи ДНК добавляется еще один нуклеотид. После такого добавления происходит почти полное ингибирование дальнейшего синтеза ДНК (маскированная терминация цепи).

После встраивания в ДНК гемцитабин, по-видимому, стимулирует запрограммированный процесс гибели клеток, известный как апоптоз.

Фармакокинетика

Максимальная концентрация в плазме крови (наблюдавшаяся в течение 5 минут до окончания инфузии) составляла от 3,2 до 45,5 мкг/мл. Концентрация исходного вещества в плазме крови после введения препарата в дозе 1000 мг/м^2 в течение 30 минут была выше 5 мкг/мл в течение примерно 30 минут после завершения инфузии и выше 0,4 мкг/мл еще в течение часа.

Распределение

Объем распределения крови составлял 12,4 л/м^2 у женщин и 17,5 л/м^2 у мужчин (межвидовая вариабельность была равна 91,9 %). Объем распределения в других тканях составлял 47,4 л/м^2 и не зависел от половой принадлежности.

Связывание с белками плазмы считалось незначительным.

Период полувыведения составлял от 42 до 94 минут, в зависимости от возраста и пола. Для рекомендованной схемы введения препарата выведение гемцитабина должно быть практически завершено в течение периода от 5 до 11 часов после начала инфузии. Гемцитабин не накапливается при введении один раз в неделю.

Метаболизм

Гемцитабин быстро метаболизируется цитидиндезаминазой в печени, почках, крови и других тканях. Вследствие внутриклеточного метаболизма гемцитабина образуются моно- , ди- и трифосфаты гемцитабина, из которых активными считаются ди- и трифосфаты. Эти внутриклеточные метаболиты не были обнаружены в плазме или моче. Основной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

метаболит, 2'-дезокси-2', 2'-дифторуридин, не активен и не определяется в плазме и моче.

Выведение

Системный клиренс находился в пределах от 29,2 л/ч/м^2 до 92,2 л/ч/м^2 в зависимости от пола и возраста (межвидовая вариабельность составляла 52,2 %). Клиренс у женщин был примерно на 25 % ниже, чем у мужчин. Оставаясь высоким, клиренс и у мужчин, и у женщин, по-видимому, снижается с возрастом. Для рекомендованной дозы гемцитабина 1000 мг/м^2 при инфузионном введении в течение 30 минут более низкие значения клиренса для женщин и мужчин не требуют снижения дозы гемцитабина.

Менее 10 % выводится почками в неизмененном виде.

Почечный клиренс составлял от 2 до 7 л/ч/м^2.

В течение недели после введения препарата выводится от 92 до 98 % введенной дозы гемцитабина, при этом 99 % выводится почками, в основном в виде 2'-дифторуридина, а 1 % дозы — через кишечник.

Кинетика трифосфатов гемцитабина

Данный метаболит можно обнаружить в мононуклеарных клетках периферической крови, и информация далее относится к этим клеткам. Внутриклеточные концентрации повышаются пропорционально дозам гемцитабина в диапазоне от 35 до 350 мг/м^2 в течение 30 минут, что обеспечивает равновесную концентрацию от 0,4 до 5 мкг/мл. При концентрации гемцитабина в плазме выше 5 мкг/мл уровень трифосфатов гемцитабина не повышается, на основании чего можно предположить, что образование данного метаболита в мононуклеарных клетках является насыщаемым.

Конечный период полувыведения: от 0,7 до 12 часов.

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

Максимальная концентрация в плазме (через 3 – 15 минут после окончания 30-минутной инфузии, 1000 мг/м^2) составляла от 28 до 52 мкг/мл. Минимальная концентрация после введения один раз в неделю была равна от 0,07 до 1,12 мкг/мл, без кажущегося накопления. Кривая «концентрация в плазме-время» имеет трехфазную форму со средним периодом полувыведения в конечной фазе — 65 часов (диапазон от 33 до 84 часов).

Образование 2'-дезокси-2', 2'-дифторуридина из исходного вещества: от 91 до 98 %.

Средний объем распределения в крови: 18 л/м^2 (диапазон от 11 до 22 л/м^2).

Средний объем распределения в равновесном состоянии: 150 л/м^2 (диапазон от 96 до

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

228 л/м^2).

Распределение в тканях: обширное.

Средний кажущийся клиренс: 2,5 л/ч/м^2 (диапазон от 1 до 4 л/ч/м^2).

Полностью выводится почками.

Комбинированная терапия гемцитабином и паклитакселом

Комбинированная терапия не оказывала влияния на фармакокинетику гемцитабина или паклитаксела.

Комбинированная терапия гемцитабином и карбоплатином

При применении в комбинации с карбоплатином фармакокинетика гемцитабина не менялась.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) от 30 мл/мин до 80 мл/мин) не оказывает стабильного значимого воздействия на фармакокинетику гемцитабина.

Показания к применению

- местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого в качестве терапии первой линии в комбинации с цисплатином или карбоплатином, а также в качестве 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, мочеточника, мочеиспускательного канала);
- 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 производных платины;
- местнораспространенный или метастатический рак поджелудочной железы;
- местнораспространенный или метастатический рак шейки матки;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- рак желчевыводящих путей.

Противопоказания

- гиперчувствительность к гемцитабину или другим компонентам препарата;
- беременность и период кормления грудью;
- возраст до 18 лет.

С осторожностью

При нарушении функции печени и/или почек, сопутствующей лучевой терапии, у пациентов с нарушением функции костного мозга, с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в том числе в анамнезе).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Нет достаточных данных о применении гемцитабина у беременных женщин. В исследованиях на животных наблюдалось токсическое действие на репродуктивную функцию. На основании результатов исследований на животных и механизма действия гемцитабина данный препарат не следует использовать в течение беременности без явной необходимости. Женщинам рекомендуется избегать наступления беременности в ходе терапии гемцитабином, а в случае, если это произошло, немедленно сообщить лечащему врачу.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли гемцитабин с грудным молоком, и нельзя исключить нежелательные эффекты для грудных детей. Кормление грудью на протяжении лечения гемцитабином следует прекратить.

Фертильность

В исследованиях фертильности гемцитабин вызывал гипосперматогенез у самцов мышей. Поэтому мужчинам, получающим терапию гемцитабином, не рекомендуется зачатие ребенка в течение и на протяжении до 6 месяцев после окончания лечения, а также рекомендуется обратиться за дополнительной консультацией по поводу криоконсервации спермы до начала лечения, поскольку из-за терапии гемцитабином есть вероятность развития бесплодия.

Способ применения и дозы

Терапия препаратом Гемцитабин-Эбеве® может быть назначена только врачом, имеющим

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

опыт применения противоопухолевых препаратов.

После разведения препарат Гемцитабин-Эбеве® вводят методом внутривенной инфузии в течение 30 минут.

Препарат Гемцитабин-Эбеве® во время инфузии переносится хорошо, может назначаться амбулаторно. В случае экстравазации инфузия должна быть сразу прекращена и затем возобновлена, используя другой кровеносный сосуд. После введения препарата необходимо внимательно следить за состоянием пациента.

Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак лёгкого в качестве терапии первой линии в комбинации с цисплатином или карбоплатином, а также в качестве монотерапии у пожилых пациентов с функциональным статусом, равным 2

Монотерапия: рекомендованная доза препарата – 1000 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

Комбинированная терапия с цисплатином: рекомендованная доза препарата – 1250 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла или 1000 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента. Цисплатин вводится в дозе от 75 до 100 мг/м^2 один раз каждые 3 недели.

Комбинированная терапия с карбоплатином: рекомендованная доза препарата – 1000 мг/м^2 или 1200 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла. Карбоплатин вводится из расчета показателя AUC (площадь под кривой «концентрация-время») 5,0 мг/мл/мин в 1 день цикла после инфузии гемцитабина. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Комбинированная терапия с паклитакселом: паклитаксел вводится в дозе 175 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 3 часов в 1 день 21-дневного цикла с последующим введением гемцитабина. Рекомендованная доза препарата – 1250 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

Перед началом комбинированной терапии (гемцитабин + паклитаксел) абсолютное число гранулоцитов в крови у пациента должно быть не менее 1500/мкл.

Местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак (рак мочевого пузыря, почечной лоханки, мочеточника, мочеиспускательного канала)

Монотерапия: рекомендованная доза препарата – 1250 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

Комбинированная терапия с цисплатином: рекомендованная доза препарата – 1000 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1, 8 и 15 дни в сочетании с цисплатином, который вводится в дозе 70 мг/м^2 в 1 день сразу после инфузии гемцитабина или во 2 день каждого 28-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

Клинические исследования показали, что при дозе цисплатина 100 мг/м^2 наблюдается более выраженная миелосупрессия.

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 производных платины

Монотерапия: рекомендованная доза препарата – 800 – 1250 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

Комбинированная терапия с карбоплатином: рекомендованная доза препарата – 1000 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Карбоплатин вводится из расчета показателя АПС 4,0 мг/мл·мин сразу после инфузии гемцитабина в 1 день каждого 21-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

Местнораспространенный или метастатический рак поджелудочной железы

Монотерапия: рекомендованная доза препарата – 1000 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут один раз в неделю в течение периода до 7 недель с последующим недельным перерывом. Затем препарат вводится в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

Местнораспространенный или метастатический рак шейки матки

Комбинированная терапия с цисплатином: при местнораспространенном раке при последовательной химиолучевой терапии (неоадъюватно) и при метастатическом раке цисплатин вводится в дозе 70 мг/м^2 в 1 день цикла с последующим введением гемцитабина. Гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м^2 в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

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 в течение 6 недель за 1-2 часа до начала лучевой терапии в дозе 125 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии. Рекомендуется следующий режим лучевой терапии: облучение 50,4 Гр внешнего источника на все поле облучения в 28 фракциях, 1,8 Гр/день, 5 дней в неделю в течение 6 недель химиотерапии.

Рак желчевыводящих путей

Комбинированная терапия с цисплатином: цисплатин вводится в дозе 70 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в 1 день цикла с последующим введением гемцитабина. Гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла. Доза может быть уменьшена с каждым циклом или в течение цикла на основании степени токсичности, наблюдаемой у пациента.

Коррекция дозы

Коррекция дозы по причине гематологической токсичности

При любом показании перед каждым введением гемцитабина необходимо контролировать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

количество тромбоцитов и гранулоцитов в крови.

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 уротелиальном раке, немелкоклеточном раке легкого, раке поджелудочной железы в качестве монотерапии или в комбинации с цисплатином			
Абсолютное количество гранулоцитов ($x 10^9$/л)		**Количество тромбоцитов ($x 10^9$/л)**	**% от предыдущей дозы**
>1	и	>100	100
0,5 - 1	или	50 – 100	75
<0,5	или	<50	пропустить дозу*

*Пропущенная доза не должна вводиться в течение цикла до тех пор, пока абсолютное число гранулоцитов не достигнет показателя как минимум 0,5 x 10^9/л, а число тромбоцитов не достигнет показателя 50 x 10^9/л.

Б.

Коррекция дозы гемцитабина в рамках цикла при раке молочной железы в комбинации с паклитакселом			
Абсолютное количество гранулоцитов ($x 10^9$/л)		**Количество тромбоцитов ($x 10^9$/л)**	**% от предыдущей дозы**
≥1,2	и	>75	100
1 – <1,2	или	50 – 75	75
0,7 – <1	и	≥50	50
<0,7	или	<50	пропустить дозу*

*Пропущенная доза не должна вводиться в течение цикла. Терапия начнется в 1 день следующего цикла, как только абсолютное число гранулоцитов достигнет показателя как минимум 1,5 x 10^9/л, а число тромбоцитов достигнет показателя 100 x 10^9/л.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

В.

Коррекция дозы гемцитабина в рамках цикла при раке яичников в комбинации с карбоплатином			
Абсолютное количество гранулоцитов (х 10^9/л)		**Количество тромбоцитов (х 10^9/л)**	**% от предыдущей дозы**
>1,5	и	≥100	100
1 – 1,5	или	75 – 100	50
<1	или	<75	пропустить дозу*

*Пропущенная доза не должна вводиться в течение цикла. Терапия начнется в 1 день следующего цикла, как только абсолютное число гранулоцитов достигнет показателя как минимум 1,5 х 10^9/л, а число тромбоцитов достигнет показателя 100 х 10^9/л.

При любом показании в последующих циклах доза гемцитабина должна быть снижена до 75% от начальной дозы первого цикла при наличии следующих видов гематологической токсичности:

- абсолютное число гранулоцитов < 500 х 10^6/л в течение более 5 дней
- абсолютное число гранулоцитов < 100 х 10^6/л в течение более 3 дней
- фебрильная нейтропения
- число тромбоцитов < 25 х 10^9/л
- задержка цикла лечения более чем на 1 неделю вследствие токсичности

Для выявления негематологической токсичности необходимо проводить регулярное обследование пациента и контролировать функцию печени и почек. В зависимости от степени токсичности, наблюдаемой у пациента, дозу можно снижать с каждым циклом или в течение цикла.

Как правило, при тяжелой (3 или 4 степени) негематологической токсичности, за исключением случаев тошноты/рвоты, терапию гемцитабином следует временно прекратить или уменьшить дозу препарата на основании решения лечащего врача. Терапия должна быть приостановлена до тех пор, пока, по мнению врача, токсичность не разрешится.

Для получения информации о коррекции дозы цисплатина, карбоплатина и паклитаксела при комбинированной терапии следует обратиться к соответствующим инструкциям по медицинскому применению.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Гемцитабин хорошо переносился у пациентов старше 65 лет. Нет данных о том, что для пожилых пациентов необходима коррекция дозы, помимо той, что рекомендована для всех пациентов.

Пациенты с нарушениями функции печени или почек

Применять гемцитабин у пациентов с печеночной недостаточностью или с нарушенной функцией почек следует с осторожностью, так как полученных в ходе клинических исследований данных недостаточно для предоставления четких рекомендаций относительно коррекции дозы у данных популяций пациентов.

Дети (младше 18 лет)

Гемцитабин не рекомендуется для применения у детей младше 18 лет, поскольку данные о безопасности и эффективности применения гемцитабина у детей ограничены.

Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий

При приготовлении и утилизации раствора для инфузии должны соблюдаться стандартные меры безопасности для работы с цитотоксическими средствами. Перемещение раствора для инфузии должно выполняться в безопасном боксе; необходимо использовать защитные халаты и перчатки. При отсутствии безопасного бокса оборудование должно быть дополнено защитной маской и защитными очками.

При попадании препарата в глаза может возникнуть серьезное раздражение. Глаза следует незамедлительно и тщательно промыть водой. Если раздражение не проходит, необходимо обратиться к врачу. В случае попадания раствора на кожу следует тщательно промыть кожу водой.

В качества растворителя используется 0,9 % раствор натрия хлорида (без консервантов) или 5 % раствор декстрозы.

1. Для приготовления раствора необходимо придерживаться требований приготовления растворов для в/в введения.
2. Переносят необходимый объем концентрата в асептических условиях в пригодный инфузионный мешок или флакон.
3. Тщательно перемешать.
4. Полученный раствор должен быть прозрачным, от бесцветного до бледно-желтого

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

цвета.

5. Перед парентеральным введением необходимо визуально контролировать приготовленный раствор на наличие механических примесей и изменения цвета. Запрещается вводить раствор, если в нем обнаружены частицы.
6. Любой неиспользованный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с локальными требованиями.
7. После растворения в 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций (без консервантов) или 5 % растворе декстрозы сохраняет физико-химическую стабильность в течение 28 суток при температуре от 20 до 25 °С (см. раздел «Срок годности»).

С микробиологической точки зрения рекомендуется использовать препарат немедленно после вскрытия или разведения. В противном случае время и условия хранения контролируются ответственным лицом, но при вскрытии и разведении в неконтролируемых и невалидированных асептических условиях флакон после вскрытия и разведенный раствор для инфузий хранить при комнатной температуре не более 24 ч.

Побочное действие

Самыми распространенными нежелательными реакциями, связанными с терапией препаратом Гемцитабин-Эбеве®, являются тошнота со рвотой или без рвоты, повышенный уровень печеночных трансаминаз (АСТ/АЛТ) и щелочной фосфатазы, отмечавшиеся приблизительно у 60 % пациентов; протеинурия и гематурия, отмечавшиеся примерно у 50 % пациентов: одышка, отмечавшаяся у 10 – 40 % пациентов (с наибольшей частотой у больных раком легкого); аллергическая кожная сыпь, наблюдавшаяся приблизительно у 25 % пациентов и связанная с зудом у 10 % пациентов.

На частоту и степень тяжести нежелательных реакций влияют доза, скорость инфузии и интервалы между введениями препарата. К дозолимитирующим нежелательным реакциям относятся снижение числа тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов.

Данные клинических исследований

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: 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); частота неизвестна – по имеющимся данным установить

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

частоту возникновения не представлялось возможным.

Инфекции и инвазии

часто: инфекции;

частота неизвестна: сепсис.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

очень часто: анемия, лейкопения (как правило, наблюдается угнетение функции костного мозга легкой или средней степени тяжести, и в основном оказывает действие на число гранулоцитов) и тромбоцитопения;

часто: фебрильная нейтропения;

очень редко: тромбоцитоз, тромботическая микроангиопатия.

Нарушения со стороны иммунной системы

очень редко: анафилактическая реакция.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

часто: анорексия.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головная боль, бессонница, сонливость;

нечасто: нарушение мозгового кровообращения;

очень редко: синдром обратимой задней энцефалопатии.

Нарушения со стороны сердца

нечасто: сердечная недостаточность, аритмия, преимущественно суправентрикулярная;

редко: инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов

редко: снижение артериального давления, клинические признаки периферического васкулита и гангрены;

очень редко: синдром повышенной проницаемости капилляров.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

очень часто: одышка (как правило, легкой степени тяжести и проходящая без лечения);

часто: кашель, ринит;

нечасто: бронхоспазм (как правило, легкой степени тяжести и кратковременный, однако, может потребоваться проведение парентеральной терапии), интерстициальный пневмонит;

редко: отек легких, респираторный дистресс-синдром взрослых.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: тошнота, рвота;

часто: диарея, стоматит и язвенное поражение слизистой оболочки полости рта, запор;

очень редко: ишемический колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

очень часто: повышение концентрации «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) и щелочной фосфатазы;

часто: повышение концентрации билирубина;

нечасто: гепатотоксичность тяжелой степени, включая печеночную недостаточность, в некоторых случаях с летальным исходом;

редко: повышение концентрации гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

очень часто: аллергические кожные высыпания, сопровождающиеся зудом, алопеция;

часто: зуд, потливость;

редко: язвы, образование везикул и нарывов, шелушение, кожные реакции тяжелой степени, включая десквамацию и буллезное поражение кожи;

очень редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона;

частота неизвестна: псевдоцеллюлит, острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

часто: боль в спине, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

очень часто: протеинурия легкой степени и гематурия;

нечасто: почечная недостаточность, гемолитико-уремический синдром.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

очень часто: гриппоподобные симптомы (наиболее частыми симптомами были лихорадка, головная боль, озноб, миалгия, астения и анорексия; также сообщалось о случаях развития кашля, ринита, недомогания, потоотделения и проблем со сном), отек/периферический отек, в том числе отек лица (как правило, после прекращения терапии наблюдалось разрешение отека);

часто: лихорадка, астения, озноб;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

редко: реакции в месте введения (как правило, легкой степени).

Травмы, отравления и осложнения процедур

редко: лучевая токсичность, повторное возникновение лучевых ожогов.

Применение гемцитабина в комбинации с паклитакселом при раке молочной железы

Частота гематологической токсичности 3 и 4 степени тяжести, в частности нейтропении, увеличивается, когда гемцитабин применяется в комбинации с паклитакселом. Однако увеличение частоты данных нежелательных реакций не связано с увеличением частоты инфекций или геморрагических проявлений. Утомляемость и фебрильная нейтропения возникают чаще, когда гемцитабин применяется в комбинации с паклитакселом. Утомляемость, не связанная с анемией, обычно проходит после первого цикла.

Нежелательные явления 3 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 4 степени тяжести

Гематологическая токсичность:

анемия – 1,1%, тромбоцитопения – 0,4%, нейтропения – 17,2% (нейтропения 4 степени длительностью 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 3 степени тяжести

Гематологическая токсичность:

анемия – 24%, тромбоцитопения – 29%.

Негематологическая токсичность:

тошнота и рвота – 22%, диарея – 3%, инфекция – 2%, стоматит – 1%.

Нежелательные явления 4 степени тяжести

Гематологическая токсичность:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

анемия – 4%, тромбоцитопения – 29%.

Негематологическая токсичность:

инфекция – 1%.

Применение гемцитабина в комбинации с карбоплатином при раке яичников

Нежелательные явления 3 степени тяжести

Гематологическая токсичность:

анемия – 22,3%, нейтропения – 41,7%, тромбоцитопения – 30,3%, лейкопения – 48,0%.

Негематологическая токсичность:

кровотечение – 1,8%, фебрильная нейтропения – 1,1%.

Нежелательные явления 4 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, парестезии, выраженная кожная сыпь. При внутривенных инфузиях препарата в дозах до 5700 мг/м^2, выполнявшихся в течение 30 минут каждые 2 недели, уровень токсичности был клинически приемлемым.

Лечение: специфического антидота нет. При подозрении на передозировку пациент должен находиться под постоянным врачебным контролем, включающим подсчет формулы крови; при необходимости проводится симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Лучевая терапия

Одновременное применение (совместное или с интервалом ≤ 7 дней): токсичность, сопряженная с таким мультимодальным лечением, зависит от множества различных факторов: дозы гемцитабина, частоты введения гемцитабина, дозы лучевой терапии, 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 пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого, была

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

зафиксирована значительная токсичность в виде тяжелого и потенциально опасного для жизни воспаления слизистых оболочек, главным образом эзофагита; а также 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. 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 лучевой терапии, увеличения токсичности не зарегистрировано. Эти данные позволяют предположить, что гемцитабин можно вводить через одну неделю после лучевой терапии или после того, как будут разрешены острые последствия лучевой терапии.

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

Увеличение продолжительности инфузии и повышенная частота введения препарата могут привести к повышению токсичности.

Тяжелые нежелательные реакции со стороны кожи

Сообщалось о тяжелых нежелательных реакциях со стороны кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острый генерализованный экзантематозный пустулез, которые могут быть опасными для жизни и/или привести к летальному исходу, в связи с терапией гемцитабином. Пациентов следует информировать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

о признаках и симптомах этих состояний и тщательно наблюдать на предмет развития реакций со стороны кожи. При проявлении признаков и симптомов, указывающих на данные состояния, гемцитабин следует немедленно отменить.

Гематологическая токсичность

Гемцитабин может подавлять функцию костного мозга, что проявляется лейкопенией, тромбоцитопенией или анемией. Перед каждым введением гемцитабина необходимо контролировать количество тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов в крови у пациентов, получавших терапию препаратов Гемцитабин-Эбеве®. При признаках угнетения функции костного мозга, вызванного препаратом, необходимо приостановить лечение или скорректировать дозу. Миелосупрессия кратковременна, как правило, не приводит к уменьшению дозы и редко приводит к отмене терапии.

Число клеток периферической крови может продолжать уменьшаться после прекращения применения гемцитабина. У пациентов с нарушением функции костного мозга терапию следует начинать с осторожностью. При одновременном применении гемцитабина с другой химиотерапией, как и при применении других видов цитотоксической терапии, необходимо учитывать риск кумулятивной супрессии функции костного мозга.

Нарушение функции почек и печени

Следует с осторожностью применять гемцитабин у пациентов с нарушением функции печени или почек, так как полученных в ходе клинических исследований данных недостаточно для предоставления четких рекомендаций относительно коррекции дозы у данной популяции пациентов.

Введение гемцитабина при метастазах в печени, при гепатите и алкоголизме в анамнезе, а также при циррозе печени увеличивает риск развития печеночной недостаточности.

Необходимо регулярно проводить лабораторные исследования для оценки функции почек и печени.

Сопутствующая лучевая терапия

Сопутствующая лучевая терапия (проводимая одновременно или с разницей в ≤ 7 дней): наблюдались случаи развития токсичности.

Живые вакцины

Вакцину против желтой лихорадки и другие живые аттенуированные вакцины не рекомендуется применять у пациентов, получающих терапию гемцитабином.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Синдром обратимой задней энцефалопатии

У пациентов, получавших гемцитабин в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами, отмечались случаи развития синдрома обратимой задней энцефалопатии с потенциально тяжелыми последствиями. У большинства пациентов с синдромом обратимой задней энцефалопатии наблюдались острая артериальная гипертензия и судорожная активность, но могли присутствовать и другие симптомы, например, головная боль, вялость, спутанность сознания и слепота. Диагноз подтверждается посредством проведения магнитно-резонансной томографии. Синдром обратимой задней энцефалопатии обычно был обратимым при применении соответствующих поддерживающих мер. Если в ходе лечения развивается синдром обратимой задней энцефалопатии, применение гемцитабина следует окончательно прекратить и принять поддерживающие меры, в том числе контроль артериального давления и противосудорожную терапию.

Сердечно-сосудистая система

Из-за риска нарушений со стороны сердца и (или) сосудов при применении гемцитабина особую осторожность следует проявлять при лечении пациентов с сердечно-сосудистыми явлениями в анамнезе.

Синдром повышенной проницаемости капилляров

Синдром повышенной проницаемости капилляров наблюдался у пациентов, получавших гемцитабин в монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Данное состояние обычно поддается лечению в случае распознавания на ранней стадии и проведения соответствующего лечения, но отмечались и летальные исходы. Состояние заключается в системном повышении проницаемости капилляров, при котором жидкости и белки из внутрисосудистого пространства проникают в интерстиций. Клинические признаки включают генерализованный отек, повышение массы тела, гипоальбуминемию, тяжелую артериальную гипотензию, острую почечную недостаточность и отек легкого. В случае развития синдрома повышенной проницаемости капилляров в ходе терапии применение гемцитабина должно быть прекращено и приняты поддерживающие меры. Синдром повышенной проницаемости капилляров может возникать в течение более поздних циклов, и в литературе он ассоциируется с респираторным дистресс-синдромом взрослых.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Функция легких

Кроме респираторного дистресс-синдрома взрослых, другие нарушения функции легких, иногда тяжелой степени (например, отек легких, интерстициальный пневмонит), были зарегистрированы у пациентов, получавших гемцитабин. При развитии таких побочных эффектов следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии гемцитабином. Раннее использование симптоматической терапии может улучшить ситуацию.

Почки

Гемолитико-уремический синдром

У пациентов, получавших гемцитабин, редко отмечались клинические изменения, соответствующие гемолитико-уремическому синдрому (ГУС) (данные по периоду пострегистрационного применения). ГУС является нарушением, представляющим потенциальную угрозу для жизни. Необходимо прекратить терапию гемцитабином при первых признаках любого свидетельства микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстро снижающийся уровень гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение уровня билирубина сыворотки крови, креатинина сыворотки крови, азота мочевины крови или ЛДГ. Почечная недостаточность может быть необратимой при отмене терапии, и может потребоваться диализ.

Фертильность

В исследованиях фертильности гемцитабин вызывал гипосперматогенез у самцов мышей. Поэтому мужчинам, получающим терапию гемцитабином, не рекомендуется отцовство во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания. До начала лечения следует обратиться за дополнительной консультацией в отношении криоконсервации спермы из-за возможного бесплодия вследствие терапии гемцитабином.

Вспомогательные вещества

Гемцитабин-Эбеве® 10 мг содержит 1,07 мг (0,047 ммоль), 200 мг содержит 21,49 мг (0,93 ммоль), 500 мг содержит 53,74 мг (2,34 ммоль) и 1000 мг содержит 107,47 мг (4,67 ммоль) натрия в одном флаконе.

Это следует учитывать при назначении препарата пациентам, соблюдающим диету с контролируемым содержанием натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований влияния гемцитабина на способность управлять транспортными средствами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

и 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

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл.

Первичная упаковка

По 20 мл, 50 мл и 100 мл во флаконы из бесцветного стекла, тип 1 (Евр. Ф.), укупоренные резиновой пробкой с фторполимерным покрытием, под алюминиевой обкаткой.

Вторичная упаковка

По 1, 5 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С.

Не замораживать и не хранить в холодильнике.

Хранить в недоступном для детей месте.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованных лекарственных препаратов

Остатки препарата, все инструменты и материалы, которые использовались для приготовления растворов для инфузии Гемцитабин-Эбеве®, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

После вскрытия

Возможно хранение препарата после первого вскрытия не более 28 суток при температуре от 20 до 25 °С или в течение не более 24 часов при температуре от 2 до 8 °С.

После разведения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.02.2025 № 3332
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Возможно хранение готового к применению раствора для инфузий в 5 % растворе декстрозы или в 0,9 % растворе натрия хлорида в течение не более 28 суток при температуре от 20 до 25 °С.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Держатель РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения;

Произведено: ФАРЕВА Унтерах ГмбХ, Мондзеештрассе 11, 4866 Унтерах-ам-Аттерзее, Австрия.

Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д.70;

телефон: (495) 660 75 09, факс: (495) 660 75 10.