

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**Онгецин****Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Онгецин**Международное непатентованное или группировочное наименование:** гемцитабин**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий**Состав**

в 1 флаконе содержится:

Для дозировки 200 мг:*Действующее вещество:* гемцитабина гидрохлорид – 228,0 мг в пересчете на гемцитабин – 200,0 мг;*Вспомогательные вещества:* маннитол – 200,0 мг, натрия ацетата тригидрат – 12,5 мг, хлористоводородная кислота – q.s., натрия гидроксид – q.s.Для дозировки 1000 мг:*Действующее вещество:* гемцитабина гидрохлорид – 1140,0 мг в пересчете на гемцитабин – 1000,0 мг;*Вспомогательные вещества:* маннитол – 1000,0 мг, натрия ацетата тригидрат – 62,5 мг, хлористоводородная кислота – q.s., натрия гидроксид – q.s.**Описание:** лиофилизированная масса или лиофилизированный порошок или агрегаты лиофилизированного порошка белого или почти белого цвета.**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антиметаболит.**Код АТХ:** L01BC05**Фармакологическое действие****Фармакодинамика**Противоопухолевое средство, антиметаболит группы аналогов пиримидина, подавляет синтез ДНК. Проявляет циклоспецифичность, действуя на клетки в фазах S и G<sub>1</sub>/S (промежуток между фазой начального роста и фазой репликации).

Метаболизируется в клетке под действием нуклеозидкиназ до активных дифосфатных и трифосфатных нуклеозидов. Дифосфатные нуклеозиды ингибируют действие

130083

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 запрограммированному лизису клетки (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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> у женщин и 17,5 л/м<sup>2</sup> у мужчин (межвидовая вариабельность была равна 91,9 %). Объем распределения в других тканях составлял 47,4 л/м<sup>2</sup> 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 метаболит, 2'-дезоксидифторуридин, не активен и не определяется в плазме и моче.

### Выведение

Системный клиренс находился в пределах от 29,2 л/ч/м<sup>2</sup> до 92,2 л/ч/м<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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 неизменном виде.

Почечный клиренс составлял от 2 до 7 л/ч/м<sup>2</sup>.

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 моноклеарных клетках периферической крови, и информация далее относится к этим клеткам. Внутриклеточные концентрации повышаются пропорционально дозам гемцитабина в диапазоне от 35 до 350 мг/м<sup>2</sup> 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 моноклеарных клетках является насыщаемым.

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

#### Кинетика 2'-дезоксидифторуридина

Максимальная концентрация в плазме (через 3-15 минут после окончания 30-минутной инфузии, 1000 мг/м<sup>2</sup>) 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'-дезоксидифторуридина из исходного вещества: от 91 до 98 %.

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

Средний объем распределения в равновесном состоянии: 150 л/м<sup>2</sup> (диапазон от 96 до 228 л/м<sup>2</sup>).

Распределение в тканях: обширное.

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

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 лёгкого в качестве терапии первой линии в комбинации с цисплатином или карбоплатином и в монотерапии у пожилых пациентов с функциональным статусом, равным 2.
- Нерезектабельный, местнорецидивирующий или метастатический рак молочной железы после проведения неоадьювантной и/или адьювантной терапии с включением антрациклинов при отсутствии противопоказаний к их назначению в составе комбинированной терапии с паклитакселом.
- Местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак (рак мочевого пузыря, почечной лоханки, мочеточников, уретры).
- Местнораспространенный или метастатический эпителиальный рак яичников в качестве монотерапии или в сочетании с карбоплатином у пациентов с прогрессированием заболевания после проведения первой линии терапии на основе платиносодержащих препаратов.
- Местнораспространенный или метастатический рак поджелудочной железы.
- Местнораспространенный или метастатический рак шейки матки.
- Рак желчевыводящих путей.

**Противопоказания**

- повышенная чувствительность к гемцитабину или другим компонентам препарата;
- беременность и период грудного вскармливания;
- 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**

Отсутствуют достаточные данные о применении гемцитабина у беременных женщин. В исследованиях на животных была показана репродуктивная токсичность. Опираясь на данные доклинических исследований и механизм действия гемцитабина, препарат не рекомендовано применять в течение беременности, за исключением особой необходимости. Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения гемцитабином и незамедлительно предупреждать своего лечащего врача в случае наступления беременности.

### Период грудного вскармливания

Данных о возможности проникновения гемцитабина в грудное молоко нет. Также неизвестно, какие побочные реакции может вызвать препарат, при попадании в организм ребенка с молоком матери. Грудное вскармливание должно быть прекращено во время лечения гемцитабином.

### Влияние на репродуктивность

В испытаниях у самцов мышей введение гемцитабина вызвало гипосперматогенез. По этой причине, мужчинам, получающим лечение гемцитабином, необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время терапии и в течение 6 месяцев после прекращения терапии. Также пациентам рекомендуется обращение за дополнительной консультацией по криоконсервации спермы до начала лечения, поскольку существует вероятность бесплодия из-за лечения гемцитабином.

### **Способ применения и дозы**

Гемцитабин вводится внутривенно капельно в течение 30 минут.

Перед каждым введением гемцитабина необходимо контролировать количество тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов в крови. При признаках угнетения функции костного мозга, вызванного препаратом, необходимо приостановить лечение или скорректировать дозу.

### ***Немелкоклеточный рак легкого***

(местнораспространенный или метастатический), первая линия терапии.

Монотерапия: рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Комбинированная терапия с цисплатином: рекомендованная доза препарата - 1250 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла или 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Цисплатин вводится в дозе 70 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день цикла после инфузии гемцитабина на фоне гипергидратации.

Комбинированная терапия с карбоплатином: рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м<sup>2</sup> или 1200 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла.

Карбоплатин вводится из расчета AUC (площадь под кривой "концентрация-время") 5,0 мг/мл/мин в 1-й день цикла после инфузии гемцитабина.

### ***Рак молочной железы***

(нерезектабельный, местнорецидивирующий или метастатический).

Комбинированная терапия с паклитакселом: в качестве терапии 1-й линии при прогрессировании заболевания после неоадьювантной или адьювантной терапии, включающей антрациклины, при отсутствии противопоказаний к ним. Паклитаксел

вводится в дозе  $175 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно в течение 3 часов в 1 день 21-дневного цикла с последующим введением гемцитабина. Рекомендованная доза препарата -  $1250 \text{ мг/м}^2$  в 1-й и 8-й день каждого 21-дневного цикла.

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

#### ***Уротелиальный рак***

(рак мочевого пузыря (местнораспространенный, метастатический и поверхностный), почечной лоханки, мочеточника, мочеиспускательного канала).

Монотерапия: рекомендуемая доза препарата -  $1250 \text{ мг/м}^2$  в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Комбинированная терапия с цисплатином: рекомендованная доза препарата -  $1000 \text{ мг/м}^2$  в 1-й, 8-й и 15-й дни в сочетании с цисплатином, который вводится в дозе  $70 \text{ мг/м}^2$  сразу после инфузии гемцитабина в 1-й или во 2-й день каждого 28-дневного цикла. Клинические исследования показали, что при дозе цисплатина  $100 \text{ мг/м}^2$  наблюдается более выраженная миелосупрессия.

#### ***Эпителиальный рак яичников***

(местнораспространенный или метастатический, резистентный к производным платины).

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

Комбинированная терапия с карбоплатином: рекомендованная доза препарата -  $1000 \text{ мг/м}^2$  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***

(местнораспространенный или метастатический, в т.ч. резистентный к терапии фторурацилом).

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

#### ***Рак шейки матки***

(местнораспространенный или метастатический).

Комбинированная терапия с цисплатином:

При местнораспространенном раке при последовательной химиолучевой терапии (неoadьювантно) и при метастатическом раке цисплатин вводится в дозе  $70 \text{ мг/м}^2$  в 1 день цикла на фоне гипергидратации с последующим введением гемцитабина. Гемцитабин

вводится в дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. Цисплатин вводится после введения гемцитабина в дозе 70 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день цикла на фоне гипергидратации.

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

### ***Рак желчевыводящих путей***

#### **Комбинированная терапия с цисплатином:**

Цисплатин вводится в дозе 70 мг/м<sup>2</sup> в 1 день цикла на фоне гипергидратации с последующим введением гемцитабина. Гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла.

### ***Коррекция дозы***

#### **Коррекция дозы по причине гематологической токсичности**

При любом показании перед каждым введением гемцитабина необходимо контролировать 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 (х 10 <sup>9</sup> /л) |     | Количество тромбоцитов (х 10 <sup>9</sup> /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 х 10<sup>9</sup>/л, а число тромбоцитов не достигнет показателя 50 х 10<sup>9</sup>/л.

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

| Абсолютное количество гранулоцитов (х 10 <sup>9</sup> /л) |     | Количество тромбоцитов (х 10 <sup>9</sup> /л) | % от предыдущей дозы |
|-----------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------|----------------------|
| ≥1,2                                                      | и   | >75                                           | 100                  |
| 1-<1,2                                                    | или | 50-75                                         | 75                   |

|        |     |           |                  |
|--------|-----|-----------|------------------|
| 0,7-<1 | и   | $\geq 50$ | 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  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ , а число тромбоцитов достигнет показателя  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

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

| Абсолютное количество гранулоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) |     | Количество тромбоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) | % от предыдущей дозы |
|---------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------|----------------------|
| >1,5                                                          | и   | $\geq 100$                                        | 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  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ , а число тромбоцитов достигнет показателя  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

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  $<500 \times 10^6/\text{л}$  в течение более 5 дней;
- абсолютное число гранулоцитов  $<100 \times 10^6/\text{л}$  в течение более 3 дней;
- фебрильная нейтропения;
- число тромбоцитов  $<25 \times 10^9/\text{л}$ ;
- 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.

***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 нарушением функции печени и 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***

В качестве растворителя используется только 0,9% раствор натрия хлорида без консервантов.

Для приготовления раствора содержимое флакона 200 мг растворяют в не менее, чем 5 мл, и 1000 мг - не менее, чем 25 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Каждый флакон аккуратно взбалтывают до полного растворения лиофилизата. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Максимальная концентрация гемцитабина не должна превышать 40 мг/мл. Растворы, приготовленные с концентрацией выше, чем 40 мг/мл, могут сопровождаться неполным растворением.

Приготовленный концентрат гемцитабина, содержащий нужную дозу препарата, перед введением разбавляют 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций в количестве, достаточном для 30-минутной внутривенной инфузии.

Перед парентеральным введением необходимо визуально контролировать приготовленный раствор на наличие механических примесей и изменение цвета.

***Побочное действие***

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: *очень часто* ( $\geq 10\%$ ); *часто* ( $\geq 1\%$  до  $<10\%$ ); *нечасто* ( $\geq 0,1\%$  до  $<1\%$ ); *редко* ( $\geq 0,01\%$  до  $<0,1\%$ ); *очень редко* ( $<0,01\%$ ).

***Инфекции и инвазии:***

Часто - инфекции; частота неизвестна - сепсис.

Со стороны органов кроветворения: очень часто - лейкопения, тромбоцитопения, анемия; часто - фебрильная нейтропения; очень редко - тромбоцитоз.

Со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактическая реакция.

Со стороны обмена веществ и питания: часто – анорексия.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, бессонница, сонливость; нечасто – нарушение мозгового кровообращения; очень редко – синдром обратимой задней энцефалопатии.

Со стороны системы желудочно-кишечного тракта: очень часто - тошнота, рвота, повышение активности "печеночных" трансаминаз (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы), щелочной фосфатазы; часто – диарея, стоматит, язвенное поражение слизистой оболочки полости рта, запор, повышение концентрации билирубина; нечасто – гепатотоксичность тяжелой степени, включая печеночную недостаточность, в некоторых случаях с летальным исходом; редко – повышение концентрации геммаглутамилтрансферазы (ГГТ); очень редко – ишемический колит.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто - гематурия и протеинурия легкой степени; нечасто - почечная недостаточность, редко – повышение концентрации креатинина, мочевины и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) при гемолитикоуремическом синдроме.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – аллергические кожные высыпания легкой степени, сопровождающиеся зудом; алоpecia (обычно минимальная потеря волос); часто – зуд, потливость; редко – язвы, образование везикул, шелушение, кожные реакции тяжелой степени, включая десквамацию и буллезное поражение кожи; очень редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна - псевдоцеллюлит.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - одышка; часто - кашель, ринит; нечасто - бронхоспазм, интерстициальный пневмонит; редко – отек легких, респираторный дистресс-синдром.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - сердечная недостаточность, аритмия, преимущественно суправентрикулярная; редко - инфаркт миокарда.

Со стороны сосудов: очень часто – отеки, периферические отеки; редко – снижение артериального давления, васкулит периферических сосудов, гангрена; очень редко – синдром повышенной проницаемости капилляров.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – боль в спине, миалгия.

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

Гиперчувствительность: анафилактоидные реакции регистрировались очень редко.

Лучевая токсичность регистрировалась редко (см. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

***Применение гемцитабина в комбинации с паклитакселом при раке молочной железы****Нежелательные явления III степени тяжести*Гематологическая токсичность:

анемия – 5,7%, тромбоцитопения – 5,3%, нейтропения – 31,3%.

Негематологическая токсичность:

фебрильная нейтропения – 4,6%, повышенная утомляемость – 5,7%, диарея – 3,1%, моторная нейропатия – 2,3%, сенсорная нейропатия – 5,3%.

*Нежелательные явления IV степени тяжести*Гематологическая токсичность:

анемия – 1,1%, тромбоцитопения – 0,4%, нейтропения – 17,2% (нейтропения IV степени 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 III степени тяжести*Гематологическая токсичность:

анемия - 24%, тромбоцитопения – 29%.

Негематологическая токсичность:

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

*Нежелательные явления IV степени тяжести*Гематологическая токсичность:

анемия – 4%, тромбоцитопения – 29%.

Негематологическая токсичность:

инфекция – 1%.

**Применение гемцитабина в комбинации с карбоплатином при раке яичников***Нежелательные явления III степени тяжести*Гематологическая токсичность:

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

Негематологическая токсичность:

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

*Нежелательные явления IV степени тяжести*Гематологическая токсичность:

анемия – 5,1%, нейтропения – 28,6%, тромбоцитопения – 4,6%, лейкопения – 5,1%.

Негематологическая токсичность:

инфекция без нейтропении – 0,6%.

**Передозировка**

Антидот для гемцитабина неизвестен. Клинически допустимая токсичность наблюдалась при введении однократных доз вплоть до 5,7 г/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 30 минут каждые две недели. В случае подозрения на передозировку, пациент должен находиться под постоянным врачебным контролем, включая подсчет формулы крови. При необходимости пациенту проводится поддерживающая терапия.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**Лучевая терапия

*Сопутствующая* (одновременно или с интервалом менее 7 дней): токсичность, сопряженная с такой мультимодальной терапией, 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 радиосенсибилизирующей активностью. В клиническом исследовании, где пациенты с немелкоклеточным раком легкого получали гемцитабин в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> 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<sup>3</sup>). 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<sup>2</sup> 4 раза) и цисплатина (80 мг/м<sup>2</sup> 2 раза) на протяжении 6 недель.

Оптимальный режим для безопасного введения гемцитабина с терапевтическими дозами лучевой терапии еще не установлен для всех типов новообразований.

*Раздельная* (интервал > 7 дней): кроме лучевой реакции при введении гемцитабина более чем за 7 дней до или после облучения увеличения токсичности не зарегистрировано. Эти данные позволяют предположить, что гемцитабин можно вводить через неделю после облучения или после того, как будут устранены острые последствия облучения.

Радиационное повреждение органов-мишеней (например, эзофагиты, колиты и пневмония) имело место как при сопутствующем применении гемцитабина, так и при раздельной лучевой терапии.

#### Другие виды взаимодействия

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.

#### 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, получающих терапию препаратом Онгексин. 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.

#### 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.

#### *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.

#### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами или потенциально опасными механизмами**

Влияние гемцитабина на способность к управлению транспортными средствами или потенциально опасными механизмами не изучалось. Однако, исходя из данных о

способности гемцитабина вызывать небольшую сонливость (особенно при совместном приеме алкоголя), пациенту следует воздержаться от управления транспортными средствами или потенциально опасными механизмами на период лечения гемцитабином.

### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 200 мг, 1000 мг.

По 200 мг или 1000 мг действующего вещества в стеклянный флакон прозрачного стекла I гидролитического класса, укупоренный резиновой пробкой, обжатым алюминиевым колпачком, закрытый сверху пластиковой крышечкой или без нее.

По 1 флакону с препаратом на пластиковый поддон или без поддона вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

*Для стационаров:* По 5, 10 или 48 флаконов вместе с соответствующим количеством инструкций по применению помещают в коробку картонную с разделительными перегородками или без них.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять препарат после истечения срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Производитель**

Джодас Экспоим Пвт. Лтд., Индия

Участок 55, Фаза-3, Биотек Парк, Каркапатла (Вилладж), Маркук, Сиддипет, Телангана, 502 279, Индия

### **Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей**

ООО «Джодас Экспоим», Россия.

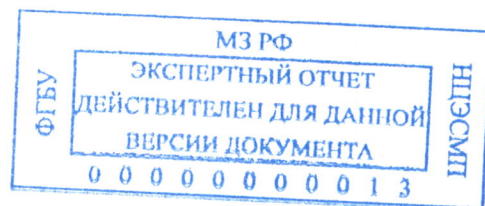
140202, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: 8 (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

Директор по экономике

ООО «Джодас Экспоим»



Джиоти Лумба

130083