

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Гемцитабин-Эбеве®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Гемцитабин-Эбеве®.

Международное непатентованное название: гемцитабин.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав:

1 мл концентрата содержит: *активное вещество:* 11,39 мг гемцитабина гидрохлорида, что соответствует 10 мг гемцитабина; *вспомогательные вещества:* натрия ацетата тригидрат - 1,36 мг; натрия гидроксид - 1,47 мг; вода для инъекций - 990,18 мг.

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

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит.

Код АТХ: L01BC05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоопухолевое средство, антиметаболит группы аналогов пиримидина, подавляет синтез ДНК. Проявляет циклоспецифичность, действуя на клетки в фазах S и G1/S. Метаболизируется в клетке под действием нуклеозидкиназ до активных дифосфатных и трифосфатных нуклеозидов. Дифосфатные нуклеозиды ингибируют действие рибонуклеотидредуктазы (единственного фермента, катализирующего образование дезоксинуклеозидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК). Трифосфатные нуклеозиды способны встраиваться в цепь ДНК (в меньшей степени РНК), что приводит к

прекращению дальнейшего синтеза ДНК и запрограммированной гибели клетки (апоптоз). При раке поджелудочной железы считается препаратом I линии: монотерапия вызывает у 25-40 % пациентов клиническое улучшение, а у 10-15 % пациентов - частичную ремиссию продолжительностью 11-12 недель; 23 % пациентов живут более года. При сочетании гемцитабина с цисплатином эффективность лечения увеличивается до 69 %. Гемцитабин является также сильным радиосенсибилизирующим средством даже в концентрациях более низких, чем цитотоксические.

Фармакокинетика

При внутривенном введении гемцитабина от $0,5 \text{ г/м}^2$ до $2,5 \text{ г/м}^2$ в течение 0,4-1,2 ч максимальная плазменная концентрация ($C_{\max}$) препарата достигается через 5 мин после окончания инфузии и составляет от 3,2 мкг/мл до 45,5 мкг/мл.

Объем *распределения* в существенной мере зависит от продолжительности инфузии и пола: в среднем $12,4 \text{ л/м}^2$ у женщин и $17,5 \text{ л/м}^2$ для мужчин. Связывание с белками плазмы крови низкое и составляет менее 10 %.

В организме гемцитабин быстро *метаболизируется* под действием цитидиндезаминазы в печени, почках, крови и других тканях, в результате чего образуются гемцитабин моно-, ди- и трифосфаты, из которых активными считаются ди- и трифосфаты гемцитабина. Внутриклеточные метаболиты гемцитабина не обнаруживаются в плазме крови или моче. Основной метаболит гемцитабина - 2'-дезоксидифторуридин, не является активным и его концентрации определяются в плазме крови и моче. Период полувыведения варьирует от 42 до 94 мин в зависимости от возраста и пола пациента. При соблюдении рекомендованного режима дозирования полное *выведение* гемцитабина происходит в течение 5-11 ч от начала инфузии. При введении один раз в неделю гемцитабин не накапливается в организме.

Системный клиренс гемцитабина варьирует от $29,2 \text{ л/ч/м}^2$ до $92,2 \text{ л/ч/м}^2$, в зависимости от пола и возраста пациента. Клиренс препарата у женщин

приблизительно на 25 % ниже, чем у мужчин. Клиренс гемцитабина уменьшается с возрастом. При введении гемцитабина в рекомендованной дозе 1000 мг/м² за 30 мин наименьшее значение клиренса у женщин и мужчин не требует снижения дозы препарата.

Менее 10 % введенной дозы гемцитабина выводится почками в неизменном виде. Почечный клиренс варьирует от 2 л/ч/м² до 7 л/ч/м². В течение недели после введения гемцитабина от 92 % до 98 % дозы выводится из организма: 99 % почками, главным образом в форме 2'-дезоксидифторуридина, остальное выводится кишечником.

Кинетика трифосфата гемцитабина

Данный метаболит обнаруживается в мононуклеарных клетках периферической крови. Внутриклеточная концентрация трифосфата гемцитабина пропорционально возрастает при увеличении дозы гемцитабина от 35 мг/м² до 350 мг/м² при внутривенном введении в течение 30 мин, что позволяет достичь плазменной концентрации препарата 0,45 мкг/мл. При плазменной концентрации гемцитабина более 5 мкг/мл концентрация трифосфата гемцитабина не увеличивается. Период полувыведения (T_{1/2}) составляет 1,7-19,4 ч.

При комбинированной терапии гемцитабина и паклитаксела не отмечено изменений в фармакокинетике препаратов.

При комбинированной терапии гемцитабина и карбоплатина не отмечено изменений в фармакокинетике препаратов.

Почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации 30-80 мл/мин) не оказывает существенного влияния 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 монотерапии у пожилых пациентов с функциональным статусом, равным 2;

- нерезектабельный, местнорецидивирующий или метастатический рак молочной железы в составе комбинированной терапии с паклитакселом после проведения неoadъювантной 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;
- рак желчевыводящих путей.

Показана эффективность гемцитабина при распространенном мелкоклеточном раке легкого и распространенном рефрактерном раке яичника.

Противопоказания

- гиперчувствительность к гемцитабину или к любому другому компоненту препарата;
- беременность и период кормления грудью;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлена).

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с нарушенной функцией печени (при метастатическом поражении печени, гепатите, алкоголизме) и/или почек, у пациентов с угнетением костномозгового кроветворения (в т.ч. на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии), острыми инфекционными заболеваниями вирусной, грибковой или

бактериальной природы (в т.ч. при ветряной оспе, опоясывающем лишае), сердечно-сосудистыми заболеваниями (в т.ч. в анамнезе), при одновременно проводимой лучевой терапии.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватных и контролируемых исследований по применению гемцитабина у беременных и кормящих женщин не проводилось. Однако в исследованиях на животных препарат оказывает тератогенные, эмбрио- и фетотоксичные эффекты, поэтому применение гемцитабина противопоказано при беременности.

Неизвестно, проникает ли гемцитабин в грудное молоко, поэтому при применении в период лактации необходимо отказаться от грудного вскармливания младенца.

Способ применения и дозы

Гемцитабин вводится внутривенно капельно в течение 30 мин.

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^2 в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

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

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

Карбоплатин вводится из расчета AUC (площадь под кривой «концентрация-

время») 5,0 мг/мл/мин в 1 день цикла после инфузии гемцитабина.

Рак молочной железы (нерезектабельный, местнорецидивирующий или метастатический)

Комбинированная терапия с паклитакселом: в качестве терапии первой линии при прогрессировании заболевания после неоадьювантной и/или адьювантной терапии, включающей антрациклины, при отсутствии противопоказаний к ним.

Паклитаксел вводится в дозе 175 мг/м² внутривенно капельно в течение 3 ч в 1 день 21-дневного цикла с последующим введением гемцитабина. Рекомендованная доза препарата - 1250 мг/м² в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла.

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

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

Монотерапия: рекомендованная доза препарата - 1250 мг/м² в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Комбинированная терапия с цисплатином: рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м² в 1, 8 и 15 дни в сочетании с цисплатином, который вводится в дозе 70 мг/м² сразу после инфузии гемцитабина в 1 или во 2 день каждого 28-дневного цикла. Клинические исследования показали, что при дозе цисплатина 100 мг/м² наблюдается более выраженная миелосупрессия.

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

Монотерапия: рекомендованная доза препарата - 800-1250 мг/м² в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Комбинированная терапия с карбоплатином: рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м² в 1 и 8 день в сочетании с карбоплатином из расчета

AUC 4,0 мг/мл/мин, который вводится сразу после инфузии гемцитабина в 1 день каждого 21-дневного цикла.

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

Монотерапия: рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м² один раз в неделю в течение 7 недель с последующим недельным перерывом. Затем препарат вводится в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Рак шейки матки (местнораспространенный или метастатический)

Комбинированная терапия с цисплатином: при местнораспространенном раке при последовательной химиолучевой терапии (неoadъювантно) и при метастатическом раке цисплатин вводится в дозе 70 мг/м² в 1 день цикла на фоне гипергидратации с последующим введением гемцитабина.

Гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м² в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла.

При местнораспространенном раке при одновременной химиолучевой терапии цисплатин вводится в дозе 40 мг/м² с последующим (непосредственно после введения цисплатина) введением гемцитабина. Гемцитабин вводится 1 раз в неделю за 1-2 ч до начала лучевой терапии в дозе 1250 мг/м².

Рак желчевыводящих путей

Комбинированная терапия с цисплатином: цисплатин вводится в дозе 70 мг/м² в 1 день цикла на фоне гипергидратации с последующим введением гемцитабина. Гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м² в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла.

Коррекция дозы

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 (в 1 мкл)		Количество тромбоцитов (в 1 мкл)	% от предыдущей дозы
>1000	и	>100000	100
500-1000	или	50000-100000	75
<500	или	<50000	Отложить введение

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

Абсолютное количество гранулоцитов (в 1 мкл)		Количество тромбоцитов (в 1 мкл)	% от предыдущей дозы
>1200	и	>75000	100
1000 - <1200	или	50000-75000	75
700 - <1000	и	≥50000	50
<700	или	<50000	Отложить введение

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

Абсолютное количество гранулоцитов (в 1 мкл)		Количество тромбоцитов (в 1 мкл)	% от предыдущей дозы
>1500	И	≥100000	100
1000-1500	Или	75000-100000	50
<1000	или	<75000	Отложить введение

Для выявления негематологической токсичности необходимо проводить регулярное обследование пациента и контролировать функцию печени и почек. В зависимости от степени токсичности дозу можно снижать в ходе каждого цикла или с началом нового ступенчатого.

Введение препарата должно быть отложено до тех пор, пока, по мнению врача, токсичность не разрешится.

Особые группы 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 достаточных данных по применению препарата у этой категории пациентов нет.

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

Дети

Гемцитабин изучался в ограниченных исследованиях I и II фазы у детей с различными типами новообразований. Данных этих исследований недостаточно для доказательства эффективности и безопасности применения гемцитабина у детей.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Нет данных, позволяющих предположить, что у пожилых пациентов необходимо корректировать дозу.

Правила приготовления раствора для инфузий

В качестве 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 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 или в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °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

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Со стороны крови и лимфатической системы

очень часто: лейкопения (нейтропения 3 степени = 19,3%, 4 степени = 6%); миелосупрессия обычно имеет легкую или умеренную степень и проявляется главным образом изменением концентрации гранулоцитов), тромбоцитопения, анемия;

часто: фебрильная нейтропения;

очень редко: тромбоцитоз.

Со стороны иммунной системы

очень редко: анафилактоидная реакция.

Со стороны нервной системы

часто: головная боль, бессонница, сонливость.

очень редко: синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ).

Со стороны сердечно-сосудистой системы

нечасто: сердечная недостаточность (в т.ч. прогрессирование имеющейся сердечной недостаточности), нарушение мозгового кровообращения, аритмия, преимущественно суправентрикулярная, снижение артериального давления;

редко: инфаркт миокарда, периферический васкулит (иногда возможно развитие гангрены);

очень редко: синдром повышенной проницаемости капилляров.

Со стороны дыхательной системы

очень часто: одышка - как правило, легкой степени, быстро исчезающая при лечении;

часто: кашель, ринит;

нечасто: интерстициальный пневмонит, бронхоспазм - как правило, легкой степени и носит преходящий характер, но необходимо парентеральное лечение;

редко: острый респираторный дистресс-синдром, отек легких.

Со стороны системы пищеварения

очень часто: тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы;

часто: диарея, стоматит и язвы слизистой оболочки полости рта, запор, повышение концентрации билирубина;

нечасто: гепатотоксичность тяжелой степени, включая печеночную недостаточность и смерть;

редко: повышение активности гамма-глутамилтрансферазы;

очень редко: ишемический колит.

Со стороны кожи и ее производных

очень часто: кожная аллергическая сыпь, часто сопровождаемая зудом, алопеция;

часто: зуд, повышенное потоотделение;

редко: реакции со стороны кожи тяжелой степени, включая десквамацию и буллезные высыпания, изъязвления, образование пузырей и язв, шелушение кожи;

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

Со стороны мочеполовой системы

очень часто: гематурия, протеинурия легкой степени;

часто: острая почечная недостаточность, гемолитический уремический синдром.

Со стороны костно-мышечной системы

часто: боль в спине, миалгия.

Прочие

очень часто: гриппоподобный синдром (повышение температуры тела, головная боль, астения, озноб), недомогание, периферические отеки, в том числе отек лица;

часто: анорексия;

редко: реакции в месте введения, токсичность лучевой терапии, реактивация лучевых ожогов.

Применение гемцитабина в комбинации с паклитакселом при раке молочной железы

Нежелательные явления III и IV степени тяжести		
	Количество (%) пациентов Общее число - 262	
	III степень	IV степень
Гематологическая токсичность		
Анемия	15 (5,7)	3 (1,1)
Тромбоцитопения	14 (5,3)	1 (0,4)
Нейтропения	82 (31,3)	45 (17,2)*
Негематологическая токсичность		
Фебрильная нейтропения	12 (4,6)	1 (0,4)
Утомляемость	15 (5,7)	2 (0,8)
Диарея	8 (3,1)	0
Двигательная нейропатия	6 (2,3)	1 (0,4)
Сенсорная нейропатия	14 (5,3)	1 (0,4)

*Нейтропению 4 степени продолжительностью более 7 дней наблюдали у 12,6% пациентов в группе комбинированного лечения и у 5,0% пациентов в группе лечения паклитакселом.

Применение гемцитабина в комбинации с цисплатином при раке мочевого пузыря

Нежелательные явления III и IV степени тяжести		
	Количество (%) пациентов Общее число - 200	
	III степень	IV степень
Гематологическая токсичность		
Анемия	47 (24)	7 (4)
Тромбоцитопения	57 (29)	57 (29)
Негематологическая токсичность		
Тошнота и рвота	44 (22)	0 (0)
Диарея	6 (3)	0 (0)
Инфекции	4 (2)	1 (1)
Стоматит	2 (1)	0 (0)

Применение гемцитабина в комбинации с карбоплатином при раке яичников

Нежелательные явления III и IV степени тяжести		
	Количество (%) пациентов Общее число - 175	
	III степень	IV степень
Гематологическая токсичность		
Анемия	39 (22,3)	9 (5,1)
Нейтропения	73 (41,7)	50 (28,6)
Тромбоцитопения	53 (30,3)	8 (4,6)
Лейкопения	84 (48,0)	9 (5,1)
Негематологическая токсичность		
Кровотечение	3 (1,8)	(0,0)
Фебрильная нейтропения	2 (1,1)	(0,0)
Инфекция без нейтропении	0 (0,0)	1 (0,6)

В группе комбинированного лечения частота сенсорной нейропатии также была выше, чем в группе монотерапии карбоплатином

Передозировка

Симптомы: миелосупрессия, парестезии, выраженная кожная сыпь. При внутривенных инфузиях препарата в дозах до 5700 мг/м², 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

Исследований по взаимодействию гемцитабина с другими лекарственными препаратами не проводилось.

Гемцитабин обладает радиосенсибилизирующим действием, поэтому при применении препарата на фоне проведения лучевой терапии можно ожидать

усиления лучевых реакций. Токсичность комбинированного лечения (лучевая терапия, проводимая одновременно с введением гемцитабина или с интервалом <7 дней) зависит от многих факторов, включая дозу гемцитабина, частоту его введения, дозу облучения, планируемый метод лучевой терапии, вид облучаемой ткани и площадь облучения. Введение гемцитабина более чем за 7 дней до начала лучевой терапии или более чем через 7 дней после ее завершения не сопровождается повышением токсичности.

Снижает выработку антител и усиливает побочные эффекты при одновременном применении инактивированных или живых вирусных вакцин (интервал между применением вакцин должен быть от 3 до 12 месяцев).

Частота явлений гематологической токсичности 3 и 4 степени, особенно нейтропении, возрастает при совместном применении гемцитабина и паклитаксела. Однако увеличение частоты этих побочных действий не связано с увеличением частоты инфекций или случаев кровотечения. Повышенная утомляемость и фебрильная нейтропения встречаются чаще при применении гемцитабина в комбинации с паклитакселом. Повышенная утомляемость, не связанная с анемией, обычно исчезает после первого цикла терапии.

Особые указания

Лечение препаратом Гемцитабин-Эбеве[®] можно проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой химиотерапии. Гемцитабин-Эбеве[®] может применяться как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. Доза и схема применения препарата подбирается индивидуально. Принимая во внимание риск развития тяжелых токсических реакций, в том числе и с летальным исходом, врач обязан подробно проинформировать пациента о возможном риске и необходимых мерах безопасности. Начинать лечение необходимо в условиях стационара.

Перед каждым введением препарата Гемцитабин-Эбеве[®] необходимо

контролировать клинический анализ крови с количественным подсчетом форменных элементов крови (тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов). При угнетении функции костного мозга необходимо приостановить лечение или скорректировать дозу Гемцитабин-Эбеве®.

Периодически необходимо проводить оценку функции почек и печени.

Увеличение длительности и частоты инфузии приводит к возрастанию токсичности Гемцитабин-Эбеве®.

Препарат следует с осторожностью назначать пациентам с нарушениями функции костного мозга. Для гемцитабина, как и для других цитотоксических препаратов, характерен риск кумулятивной миелосупрессии на фоне комбинированной химиотерапии.

Применение препарата Гемцитабин-Эбеве® у пациентов с метастазами в печень или с гепатитом, алкоголизмом или циррозом печени в анамнезе может способствовать ухудшению сопутствующей печеночной недостаточности.

Гемцитабин-Эбеве® следует с осторожностью назначать пациентам с печеночной недостаточностью или с нарушениями функции почек, так как на сегодняшний день информации, полученной в ходе клинических исследований, недостаточно для четких рекомендаций по изменению дозы препарата в данных популяциях.

У пациентов, получающих гемцитабин, редко выявляют клинические симптомы гемолитико-уремического синдрома (ГУС). ГУС представляет собой состояние, представляющее потенциальную угрозу для жизни. Гемцитабин следует отменить при появлении первых симптомов, свидетельствующих о микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстрое снижение уровня гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение в сыворотке крови билирубина, креатинина, остаточного азота мочевины или лактатдегидрогеназы. Даже при отмене терапии, почечная недостаточность может оказаться необратимой и будет необходим гемодиализ.

У пациентов с раком легкого или метастазами в легкие повышен риск возникновения побочных эффектов со стороны системы дыхания. При появлении первых признаков пневмонита или появлении инфильтратов в легких лечение препаратом Гемцитабин-Эбеве® следует прекратить.

Синдром повышенной проницаемости капилляров наблюдался у пациентов, получавших гемцитабин в монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

В случае развития синдрома повышенной проницаемости капилляров во время терапии следует прекратить лечение гемцитабином и принять необходимые меры.

В ходе терапии гемцитабином выявляют связанные с введением препарата нарушения со стороны легких, в некоторых случаях тяжелой степени (такие как отек легких, интерстициальный пневмонит или острый респираторный дистресс-синдром). При развитии этих эффектов следует решить вопрос об отмене терапии гемцитабином. При раннем проведении поддерживающих мероприятий возможно улучшение состояния.

Оптимальный режим для безопасного введения гемцитабина в сочетании с терапевтическими режимами радиотерапии до настоящего времени не определен.

Сопутствующая лучевая терапия (одновременно с введением гемцитабина или менее 7 дней до начала лечения) повышает риск развития лучевых реакций.

Применение вакцины от желтой лихорадки и других живых ослабленных вакцин во время лечения гемцитабином не рекомендуется. Интервал между применением вакцин и окончанием лечения гемцитабином должен быть от 3 до 12 месяцев.

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Гемцитабин-Эбеве® и как минимум в течение 6 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции.

В исследованиях по фертильности гемцитабин вызывал гипосперматогенез у самцов мышей. Поэтому мужчинам, получающим гемцитабин, рекомендуют избегать незащищенных половых контактов в ходе применения препарата и до 6 месяцев после терапии, а так же перед началом лечения воспользоваться методом криоконсервации спермы по причине вероятности бесплодия вследствие лечения гемцитабином.

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.

При работе с препаратом Гемцитабин-Эбеве[®] должны соблюдаться меры предосторожности:

В случае контакта препарата Гемцитабин-Эбеве[®] с кожей или слизистыми оболочками - тщательно промыть водой (слизистые оболочки) или водой с мылом (кожу). Растворение, разведение и введение препарата проводится обученным медицинским персоналом с соблюдением защитных мер (перчатки, маски, одежда и др.).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Из-за вероятности проявления побочных эффектов, таких как сонливость, головная боль, следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл

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

покрытием, под алюминиевой обкаткой.

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.

После вскрытия препарат хранить при температуре от 20 до 25 °С не более 28 суток, при температуре от 2 до 8° С хранить не более 24 ч.

Готовый к применению раствор для инфузий в 5 % растворе декстрозы или в 0,9 % растворе натрия хлорида хранить не более 28 суток при температуре от 20 до 25 °С или в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Эбеве Фарма Гес.м.б.Х.Нфг.КГ, А-4866, Унтерах, Австрия.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

123317, Москва, Пресненская наб., д 8, стр. 1;

телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Руководитель отдела регистрации



Б. Мравинец