

Инструкция

СОГЛАСОВАНО

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Гемцитабин-Эбеве®

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

ЛП-002241

ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ, Австрия

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «___» 130415 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
метастатический рак шейки матки; • рак желчевыводящих путей. Показана эффективность гемцитабина при распространенном мелкоклеточном раке легкого и распространенном рефрактерном раке яичника.	метастатический рак шейки матки; • рак желчевыводящих путей. Показана эффективность гемцитабина при распространенном мелкоклеточном раке легкого и распространенном рефрактерном раке яичка.
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 $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), очень редко ($< 1/10,000$); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. <u>Со стороны крови и лимфатической системы</u> очень часто: лейкопения (нейтропения 3 степени = 19,3%, 4 степени = 6%). Миелосупрессия обычно имеет легкую или умеренную	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. <u>Со стороны крови и лимфатической системы</u> очень часто: лейкопения (нейтропения 3 степени = 19,3%, 4 степени = 6%). Миелосупрессия обычно имеет легкую или умеренную

Старая редакция	Новая редакция
степень и проявляется главным образом изменением концентрации гранулоцитов), тромбоцитопения, анемия; <i>часто</i>: фебрильная нейтропения; <i>очень редко</i>: тромбоцитоз. <u>Со стороны иммунной системы</u> <i>очень редко</i>: анафилактикоидная реакция. <u>Со стороны нервной системы</u> <i>часто</i>: головная боль, бессонница, сонливость. <i>очень редко</i>: синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ). <u>Со стороны сердечно-сосудистой системы</u> <i>нечасто</i>: сердечная недостаточность (в т.ч. прогрессирование имеющейся сердечной недостаточности), нарушение мозгового кровообращения, аритмия, преимущественно суправентрикулярная, снижение артериального давления; <i>редко</i>: инфаркт миокарда, периферический васкулит (иногда возможно развитие гангрены); <i>очень редко</i>: синдром повышенной проницаемости капилляров.	степень и проявляется главным образом изменением количества гранулоцитов), тромбоцитопения, анемия; <i>часто</i>: фебрильная нейтропения; <i>очень редко</i>: тромбоцитоз. <u>Со стороны иммунной системы</u> <i>очень редко</i>: анафилактикоидная реакция. <u>Со стороны нервной системы</u> <i>часто</i>: головная боль, бессонница, сонливость. <i>очень редко</i>: синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ). <u>Со стороны сердечно-сосудистой системы</u> <i>нечасто</i>: сердечная недостаточность (в т.ч. прогрессирование имеющейся сердечной недостаточности), нарушение мозгового кровообращения, аритмия, преимущественно суправентрикулярная; <i>редко</i>: инфаркт миокарда, периферический васкулит (иногда возможно развитие гангрены), снижение артериального давления; <i>очень редко</i>: синдром повышенной проницаемости капилляров.

Старая редакция	Новая редакция
<u>Со стороны дыхательной системы</u> <i>очень часто:</i> одышка - как правило, легкой степени, быстро исчезающая при лечении; <i>часто:</i> кашель, ринит; <i>нечасто:</i> интерстициальный пневмонит, бронхоспазм - как правило, легкой степени и носит преходящий характер, но необходимо парентеральное лечение; <i>редко:</i> острый респираторный дистресс-синдром, отек легких.	<u>Со стороны дыхательной системы</u> <i>очень часто:</i> одышка - как правило, легкой степени, быстро исчезающая без лечения; <i>часто:</i> кашель, ринит; <i>нечасто:</i> интерстициальный пневмонит, бронхоспазм - как правило, легкой степени и носит преходящий характер, но может потребовать парентерального лечения; <i>редко:</i> острый респираторный дистресс-синдром, отек легких.
<u>Со стороны системы пищеварения</u> <i>очень часто:</i> тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы; <i>часто:</i> диарея, стоматит и язвы слизистой оболочки полости рта, запор, повышение концентрации билирубина; <i>нечасто:</i> гепатотоксичность тяжелой степени, включая печеночную недостаточность и смерть; <i>редко:</i> повышение активности гамма-глутамилтрансферазы; <i>очень редко:</i> ишемический колит. <u>Со стороны кожи и ее производных</u> <i>очень часто:</i> кожная аллергическая	<u>Со стороны системы пищеварения</u> <i>очень часто:</i> тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы; <i>часто:</i> диарея, стоматит и язвы слизистой оболочки полости рта, запор, повышение концентрации билирубина; <i>нечасто:</i> гепатотоксичность тяжелой степени, включая печеночную недостаточность и смерть; <i>редко:</i> повышение активности гамма-глутамилтрансферазы; <i>очень редко:</i> ишемический колит. <u>Со стороны кожи и ее производных</u>

Старая редакция	Новая редакция
сыпь, часто сопровождаемая зудом, алоpecia; <i>часто:</i> зуд, повышенное потоотделение; <i>редко:</i> реакции со стороны кожи тяжелой степени, включая десквамацию и буллезные высыпания, изъязвления, образование пузырей и язв, шелушение кожи; <i>очень редко:</i> токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. <u>Со стороны мочеполовой системы</u> <i>очень часто:</i> гематурия, протеинурия легкой степени; <i>часто:</i> острая почечная недостаточность, гемолитический уремический синдром. <u>Со стороны костно-мышечной системы</u> <i>часто:</i> боль в спине, миалгия. <u>Прочие</u> <i>очень часто:</i> гриппоподобный синдром (повышение температуры тела, головная боль, астения, озноб), недомогание, периферические отеки, в том числе отек лица; <i>часто:</i> анорексия; <i>редко:</i> реакции в месте введения,	<i>очень часто:</i> кожная аллергическая сыпь, часто сопровождаемая зудом, алоpecia; <i>часто:</i> зуд, повышенное потоотделение; <i>редко:</i> реакции со стороны кожи тяжелой степени, включая десквамацию и буллезные высыпания, изъязвления, образование пузырей и язв, шелушение кожи; <i>очень редко:</i> токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. <u>Со стороны мочеполовой системы</u> <i>очень часто:</i> гематурия, протеинурия легкой степени; <i>нечасто:</i> почечная недостаточность, гемолитический уремический синдром. <u>Со стороны костно-мышечной системы</u> <i>часто:</i> боль в спине, миалгия. <u>Прочие</u> <i>очень часто:</i> гриппоподобный синдром (наиболее частыми симптомами являются повышение температуры тела, головная боль, астения, озноб, миалгия, анорексия. Также сообщалось о кашле, рините,

Старая редакция		Новая редакция	
токсичность лучевой терапии, реактивация лучевых ожогов.		недомогании, потоотделении), периферические отеки, в том числе отек лица, обычно обратимые после прекращения лечения; <i>часто</i> : повышение температуры тела, астения, озноб, анорексия; <i>редко</i> : реакции в месте введения, токсичность лучевой терапии, реактивация лучевых ожогов.	
Применение гемцитабина в комбинации с паклитакселом при раке молочной железы		Применение гемцитабина в комбинации с паклитакселом при раке молочной железы	
Нежелательные явления III и IV степени тяжести		Нежелательные явления III и IV степени тяжести	
	Количество (%) пациентов Общее число - 262	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	6 (2,3)	1 (0,4)	

Старая редакция			Новая редакция		
нейропатия			Фебрильная нейтропени я	12 (4,6)	1 (0,4)
Сенсорная нейропатия	14 (5,3)	1 (0,4)	Утомляемос ть	15 (5,7)	2 (0,8)
*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			Диарея	8 (3,1)	0
			Двигательна я 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			Нежелательные явления III и IV степени тяжести		
	Количество (%) пациентов Общее число - 200			Количество (%) пациентов Общее число - 200	
	III степень	IV степень		III степень	IV степень
Гематологи ческая токсичност ь			Гематологи ческая токсичност ь		
Анемия	47 (24)	7 (4)	Анемия	47 (24)	7 (4)
Тромбоцито пения	57 (29)	57 (29)	Тромбоцито пения	57 (29)	57 (29)
Негематоло гическая токсичност ь			Негематоло гическая		
Тошнота и рвота	44 (22)	0 (0)			
Диарея	6 (3)	0 (0)			
Инфекции	4 (2)	1 (1)			
Стоматит	2 (1)	0 (0)			

Старая редакция			Новая редакция		
Применение гемцитабина в комбинации с карбоплатином при раке яичников			токсичность		
Нежелательные явления III и IV степени тяжести			Тошнота и рвота	44 (22)	0 (0)
Количество (%) пациентов Общее число - 175			Диарея	6 (3)	0 (0)
III степень			Инфекции	4 (2)	1 (1)
IV степень			Стоматит	2 (1)	0 (0)
Гематологическая токсичность			Применение гемцитабина в комбинации с карбоплатином при раке яичников		
Анемия			Нежелательные явления III и IV степени тяжести		
Тромбоцитопения			Количество (%) пациентов Общее число - 175		
Нейтропения			III степень		
Лейкопения			IV степень		
Негематологическая токсичность			Гематологическая токсичность		
Кровотечение			Анемия		
Фебрильная нейтропения			Тромбоцитопения		
Инфекция без нейтропении			Нейтропения		
			Лейкопения		
			Негематологическая токсичность		
			Кровотечение		
В группе комбинированного лечения частота					

Старая редакция	Новая редакция		
сенсорной нейропатии также была выше, чем в группе монотерапии карбоплатином	Фебрильная нейтропения	2 (1,1)	0 (0)
	Инфекция без нейтропении	0 (0)	1 (0,6)
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,	В группе комбинированного лечения частота сенсорной нейропатии также была выше, чем в группе монотерапии карбоплатином Взаимодействие с другими лекарственными препаратами Исследований по взаимодействию гемцитабина с другими лекарственными препаратами не проводилось. Доклинические и клинические исследования показали, что гемцитабин обладает радиосенсибилизирующим действием. В единичном исследовании, в котором гемцитабин в дозе 1000 мг/м² в течение 6 последовательных недель применялся одновременно с терапевтическим облучением грудной клетки у пациентов с немелкоклеточным раком легких, была зафиксирована значительная токсичность в форме		

Старая редакция	Новая редакция
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	тяжелого и потенциально опасного для жизни воспаления слизистых оболочек (мукозита), главным образом эзофагита и пневмонита, в особенности у пациентов, получающих большие объемы лучевой терапии [медианные объемы лечения - 4795 см³]. Проведенные впоследствии исследования (исследование фазы II при немелкоклеточном раке легких) свидетельствуют о возможности применения гемцитабина в более низких дозах совместно с лучевой терапией с предсказуемой токсичностью. Лучевая терапия на область грудной клетки в 66 Гр проводилась одновременно с терапией гемцитабином (доза 600 мг/м², 4 введения) и цисплатином (доза 80 мг/м² введения) в течение 6 недель. Оптимальный режим безопасного применения гемцитабина совместно с терапевтическими дозами облучения при всех типах опухолей еще не был определен. Введение гемцитабина более чем за 7 дней до начала лучевой терапии или более чем через

Старая редакция	Новая редакция
анемией, обычно исчезает после первого цикла терапии.	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-	Особые указания Лечение препаратом Гемцитабин-

Старая редакция	Новая редакция
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[®].	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[®].

Старая редакция	Новая редакция
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	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 у данных категорий пациентов.

Старая редакция	Новая редакция
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	Периодически необходимо осуществлять оценку лабораторных показателей функции почек и печени. 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

Старая редакция	Новая редакция
инfiltrатов 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	появлении первых признаков пневмонита или появлении инfiltrатов в легких лечение препаратом Гемцитабин-Эбеве® следует прекратить. У пациентов, получавших гемцитабин в качестве монотерапии или в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами, был зарегистрирован синдром повышенной проницаемости капилляров. При обнаружении на ранних сроках и адекватных мерах, состояние обычно поддается лечению, но были зарегистрированы и смертельные случаи. Данное состояние характеризуется повышением проницаемости сосудов и переходом внутрисосудистой жидкости и белков в интерстициальное пространство. Клинические признаки включают генерализованные отеки, увеличение массы тела, гипоальбуминемию, выраженное снижение артериального давления, острую почечную недостаточность и отек легких. Если во время терапии гемцитабином развивается синдром повышенной

Старая редакция	Новая редакция
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	проницаемости капилляров, необходимо прекратить применение гемцитабина и проводить поддерживающую терапию. Синдром повышенной проницаемости капилляров может развиваться в более поздних циклах, в литературе описывается его связь с респираторным дистресс-синдромом. 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

Старая редакция	Новая редакция
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. <i>При работе с препаратом Гемцитабин-Эбеве® должны соблюдаться меры предосторожности:</i> 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	гемцитабина или менее 7 дней до начала лечения) повышает риск развития лучевых реакций. Из-за риска развития нарушений со стороны сердца и/или сосудов при применении гемцитабина следует соблюдать особую осторожность при лечении гемцитабином пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Сообщалось о синдроме обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ) с потенциально тяжелыми последствиями у пациентов, принимающих гемцитабин в режиме монотерапии или совместно с другими химиотерапевтическими средствами. У большинства пациентов с СЗОЭ на фоне применения гемцитабина сообщалось об остром повышении артериального давления и судорогах, однако данный синдром также может проявляться в виде головной боли, летаргии, спутанности сознания и слепоты. Диагноз достоверно подтверждается магнитно-резонансной томографией (МРТ). СЗОЭ обычно обратим в случае проведения соответствующих

Старая редакция	Новая редакция
медицинским персоналом с соблюдением защитных мер (перчатки, маски, одежда и др.).	терапевтических мер. Если во время терапии развивается СЗОЭ, прием гемцитабина необходимо полностью прекратить и проводить поддерживающую терапию, в том числе контроль артериального давления, а также противосудорожную терапию. 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

Старая редакция	Новая редакция
	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. <i>При работе с препаратом Гемцитабин-Эбеве® должны соблюдаться меры предосторожности:</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
Производитель Эбеве Фарма Гес.м.б.Х.Нфг.КГ, А-4866, Унтерах, Австрия Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз» 123317, г. Москва, Пресненская наб., д 8, стр. 1; телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.	соблюдением защитных мер (перчатки, маски, одежда и др.). Производитель Эбеве Фарма Гес.м.б.Х.Нфг.КГ, А-4866, Унтерах, Австрия Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз» 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3; тел.: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Медицинский директор
ЗАО «Сандоз»

