

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета Фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «02» августа 2017 г.  
№ 009716, 009717

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**Гемцитабин-Келун-Казфарм**

**Торговое название**

Гемцитабин-Келун-Казфарм

**Международное непатентованное название**

Гемцитабин

**Лекарственная форма**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 200 мг и 1000 мг

**Состав**

200 мг порошка содержат

*активное вещество* - гемцитабина гидрохлорид 227.75 мг (эквивалентный гемцитабину 200 мг)

*вспомогательные вещества*: маннитол 200 мг, натрия ацетат 12.5 мг.

1000 мг порошка содержит

*активное вещество* - гемцитабина гидрохлорид 1138.75 мг (эквивалентный гемцитабину 1000 мг)

*вспомогательные вещества*: маннитол 1000 мг, натрия ацетат 62.5 мг.

**Описание**

Лиофилизат белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевые препараты. Антиметаболиты. Пиримидиновые аналоги. Гемцитабин.

Код АТХ L01BC05

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика**

Максимальные значения концентрации гемцитабина в плазме, зафиксированные через 5 минут после окончания инфузии, составляют от 3,2 до 45,5 мкг/мл. Концентрации гемцитабина в плазме, измеренные после введения препарата в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> в течение 30 минут, держатся на уровне

более 5 мкг/мл в течение 30 минут после окончания инфузии, и на уровне более 0,4 мкг/мл в течение последующего часа.

#### *Распределение*

Фармакокинетический анализ исследований с однократным и многократным введением доз показывает, что объем распределения в значительной степени зависит от пола. Связывание гемцитабина с белками плазмы незначительное. Период полувыведения варьирует в диапазоне от 42 до 94 минут в зависимости от возраста и пола.

#### *Метаболизм*

Гемцитабин быстро метаболизируется цитидиндезаминазой в печени, почках, крови и других тканях. В реакциях внутриклеточного метаболизма гемцитабина переходит в моно-, ди- и трифосфаты гемцитабина, из которых ди- и трифосфаты гемцитабина являются активными. Эти внутриклеточные метаболиты не обнаруживаются ни в плазме, ни в моче. Основным метаболитом 2'-дезоксидеокси-2', 2'-дифлуороуридин, не обладающий цитотоксической активностью, определяется в крови и в моче.

#### *Выведение*

Элиминация гемцитабина практически полностью завершается через 5-11 часов от начала введения препарата. При введении один раз в неделю гемцитабин практически не накапливается в организме.

Системный клиренс варьирует от 29.2 л/ч/м<sup>2</sup> до 92.2 л/ч/м<sup>2</sup> в зависимости от пола и возраста. Скорость выделения у женщин примерно на 25% ниже, чем у мужчин. Скорость выделения, как для мужчин, так и для женщин с возрастом снижается. Для гемцитабина, вводимого в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> в течение 30 минут, более низкая скорость выделения у женщин не требует снижения дозировки гемцитабина.

В течение недели после инфузии из организма выводится от 92 до 98% введенной дозы гемцитабина в основном в виде метаболита 2'-деокси-2', 2'-дифлуороуридина с мочой (99%) и с фекалиями (1%). Менее 10% выводится в неизменном виде. Почечный клиренс составляет от 2 до 7 л/ч/м<sup>2</sup>.

#### *Комбинированное применение гемцитабина и паклитаксела*

Комбинированное применение не приводит к изменению фармакокинетики гемцитабина и паклитаксела.

#### *Комбинированное применение гемцитабина и карбоплатина*

Комбинированное применение не приводит к изменению фармакокинетики гемцитабина.

#### *Почечная недостаточность*

Почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (ОСФ от 30 мл/мин до 80 мл/мин) не оказывает значительного влияния на фармакокинетику гемцитабина.

#### *Фармакодинамика*

Гемцитабин проявляет выраженное цитотоксическое действие по отношению к различным культурам опухолевых клеток человека. Его действие является фазо-специфическим, т.е. гемцитабин в основном вызывает гибель клеток, находящихся на стадии синтеза ДНК (S-фаза) и, при определенных условиях, блокирует рост клеток в момент перехода от G1- к S-фазе.

Гемцитабин, являющийся пиридиновым антиметаболитом, метаболизируется внутриклеточно под действием нуклеозидкиназ с образованием активных метаболитов гемцитабина дифостата или гемцитабина трифосфата. Цитотоксический эффект гемцитабина обусловлен ингибированием синтеза ДНК двумя различными путями с участием гемцитабина дифостата и гемцитабина трифосфата. Вначале гемцитабина дифосфат ингибирует рибонуклеозидредуктазу, которая осуществляет специфический катализ реакций образования дезоксирибонуклеозидтрифосфатов, необходимых для синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Ингибирование гемцитабина дифосфатом данного фермента снижает общую концентрацию дезоксирибонуклеозидов и, в особенности, дезоксицитидин трифосфатов. На второй стадии гемцитабина трифосфат конкурирует с дезоксицитидин трифосфатом при встраивании в ДНК (аутопотенцирование).

Сходным образом небольшое количество гемцитабина может также включаться в состав РНК. Поэтому сниженная внутриклеточная концентрация дезоксицитидин трифосфатов усиливает встраивание гемцитабина трифосфата в ДНК. Эпсилон-ДНК полимеразы не способна удалить гемцитабин и репарировать растущие цепи ДНК. После встраивания гемцитабина в ДНК в растущую цепь добавляется один дополнительный нуклеотид, после чего дальнейший синтез ДНК практически полностью ингибируется (скрытый обрыв цепи). После встраивания в ДНК, гемцитабин индуцирует запрограммированную клеточную гибель (апоптоз).

### **Показания к применению**

- местнораспространенный или метастатический *рак мочевого пузыря* в комбинации с цисплатином
- местнораспространенная или метастатическая *аденокарцинома поджелудочной железы*
- местнораспространенный или метастатический *немелкоклеточный рак легких* в качестве терапии первой линии в комбинации с цисплатином, а также в режиме монотерапии у пожилых пациентов или пациентов с оценкой состояния 2 по шкале ВОЗ
- рецидив местно-распространенной или метастатической *эпителиальной карциномы яичников*, развившийся, по меньшей мере, через 6 месяцев после завершения терапии первой линии препаратами платины (в комбинации с карбоплатином)
- неоперабельный локально рецидивирующий или метастатический *рак молочной железы* в составе комбинированной терапии с паклитакселом, после проведения неоадьювантной и/или адьювантной терапии с включением антрациклинов при отсутствии противопоказаний к их назначению.

### **Способ применения и дозы**

Гемцитабин-Келун-Казфарм должен вводиться под контролем врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии.

*Рекомендуемые дозировки*

*Рак мочевого пузыря*

Доза гемцитабина составляет  $1000 \text{ мг/м}^2$  и вводится внутривенно капельно в течение 30 минут. Препарат должен вводиться в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного курса в комбинации с цисплатином. Цисплатин в дозе  $70 \text{ мг/м}^2$  вводится сразу же после инфузии гемцитабина в 1-ый и 2-ой дни каждого 28-дневного курса. Затем данный четырехнедельный курс повторяют. В зависимости от степени токсичности, развившейся у пациента, доза препарата Гемцитабин-Келун-Казфарм может быть уменьшена в последующих курсах терапии или в течение уже начатого курса.

#### *Рак поджелудочной железы*

Рекомендуемая доза составляет  $1000 \text{ мг/м}^2$  и вводится внутривенно капельно в течение 30 минут. Прием нужно повторять однократно каждую неделю до 7 недель, после чего следует сделать недельный перерыв. Последующие циклы должны состоять из однократных еженедельных введений последовательно в течение 3 из 4 недель. В зависимости от степени токсичности, развившейся у пациента, доза Гемцитабин-Келун-Казфарм может быть уменьшена в последующих курсах терапии или в течение уже начатого курса.

#### *Немелкоклеточный рак легких*

##### *Монотерапия*

Рекомендуемая доза составляет  $1000 \text{ мг/м}^2$ , вводится внутривенно капельно в течение 30 минут. Прием нужно повторять однократно каждую неделю в течение 3 недель, после чего следует сделать недельный перерыв. Данный четырехнедельный цикл затем повторяют. В зависимости от степени токсичности, развившейся у пациента, доза гемцитабина может быть уменьшена в последующих курсах терапии или в течение уже начатого курса.

##### *Комбинированное применение*

Рекомендуемая доза составляет  $1250 \text{ мг/м}^2$  поверхности тела вводится внутривенно капельно в течение 30 минут в 1 и 8 дни цикла лечения (21 день). В зависимости от степени токсичности, развившейся у пациента, доза гемцитабина может быть уменьшена в последующих курсах терапии или в течение уже начатого курса. Цисплатин используется в дозировке  $75\text{-}100 \text{ мг/м}^2$  один раз каждые 3 недели.

#### *Рак молочной железы*

Паклитаксел вводится в дозе  $175 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно в течение 3 часов в 1-ый день 21-дневного курса. Гемцитабин вводится после паклитаксела внутривенно капельно в течение 30 минут в дозе  $1250 \text{ мг/м}^2$  в 1-ый и 8-ой день 21-дневного курса. В зависимости от степени токсичности, развившейся у пациента, доза гемцитабина может быть уменьшена в последующих курсах терапии или в течение уже начатого курса. Перед комбинированным введением гемцитабина и паклитаксела абсолютное количество гранулоцитов должно быть не ниже  $1500 \text{ (} \times 10^6 \text{/л)}$ .

#### *Рак яичников*

При применении в комбинации с карбоплатином рекомендуется вводить гемцитабина в дозе  $1000 \text{ мг/м}^2$  в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1-ый и 8-ой дни каждого 21-дневного курса. Карбоплатин применяют после гемцитабина в 1-ый день курса в дозе  $4 \text{ мг/мл/мин}$ . В зависимости от степени токсичности, развившейся у пациента, доза гемцитабина может быть уменьшена в последующих курсах терапии или в течение уже начатого курса.

*Мониторинг токсичности и изменение дозировки вследствие токсичности  
Изменение дозировки вследствие негематологической токсичности*

Для выявления негематологической токсичности необходимо проводить регулярное обследование больного и контроль функции печени и почек. В зависимости от степени токсичности, развившейся у пациента, доза Гемцитабина-Келун-Казфарм может быть уменьшена в последующих курсах терапии или в течение уже начатого курса. По решению лечащего врача при развитии тяжелой негематологической токсичности (степень 3 или 4) за исключением тошноты или рвоты терапию гемцитабином следует приостановить или снизить дозу препарата. Введение препарата должно быть приостановлено до тех пор, пока врач не решит, что токсическое действие прекратилось.

При изменении дозировок цисплатина, карбоплатина или паклитаксела при комбинированном введении с гемцитабином необходимо руководствоваться инструкциями по медицинскому применению данных лекарственных средств.

*Изменение дозировки вследствие гематологической токсичности*

*Начало курса*

Независимо от показаний к применению перед введением каждой дозы Гемцитабина-Келун-Казфарм должен проводиться контроль уровня тромбоцитов и гранулоцитов крови. Перед началом очередного курса пациенты должны иметь абсолютное количество гранулоцитов не ниже  $1500 \times 10^6/\text{л}$  и тромбоцитов не ниже  $100000 \times 10^6/\text{л}$ .

*В течение курса*

Изменение дозировок гемцитабина в течение цикла должно проводиться в соответствии со следующими таблицами:

Изменение дозировки препарата Гемцитабин-Келун-Казфарм, вводимого в монотерапии или в комбинации с цисплатином, в течение курса терапии рака мочевого пузыря, немелкоклеточного рака легких и рака поджелудочной железы			
Абсолютное количество гранулоцитов ( $\times 10^6/\text{л}$ )		Количество тромбоцитов ( $\times 10^6/\text{л}$ )	Процент от стандартной дозы гемцитабина (%)
>1000	и	>100000	100
500-1000	или	50000-100000	75
<500	или	<50000	Отложить введение *

\* Приостановленное лечение не будет возобновлено в течение начатого цикла до тех пор, пока абсолютное количество гранулоцитов достигнет, по меньшей мере,  $500 \times 10^6/\text{л}$ , а количество тромбоцитов достигнет  $50000 \times 10^6/\text{л}$ .

Изменение дозировки Гемцитабин-Келун-Казфарм, вводимого в комбинации с паклитакселом при раке молочной железы			
Абсолютное количество гранулоцитов ( $\times 10^6/\text{л}$ )		Количество тромбоцитов ( $\times 10^6/\text{л}$ )	Процент от стандартной дозы гемцитабина (%)
$\geq 1200$	и	>75.000	100
1000 – 1200	или	50.000-75.000	75
700 – 1.000	и	$\geq 50.000$	50
<700	или	<50000	Отложить введение *

\* Приостановленное лечение не возобновляется в течение начатого курса. Лечение возобновляется с 1 дня следующего курса, когда абсолютное количество гранулоцитов достигнет, по меньшей мере,  $1500 \times 10^6/\text{л}$ , а количество тромбоцитов достигнет  $100.000 \times 10^6/\text{л}$ .

Изменение дозировки Гемцитабин-Келун-Казфарм, вводимого в комбинации с карбоплатином, при раке яичников		
Абсолютное количество гранулоцитов ( $\times 10^6/\text{л}$ )	Количество тромбоцитов ( $\times 10^6/\text{л}$ )	Процент от стандартной дозы гемцитабина (%)
$>1500$ и	$\geq 100000$	100
1000-1500 или	75000-100000	50
$<1000$ или	$<75000$	Отложить введение *

\* Приостановленное лечение не возобновляется в течение начатого курса. Лечение возобновляется с 1 дня следующего курса, когда абсолютное количество гранулоцитов достигнет, по меньшей мере,  $1500 \times 10^6/\text{л}$ , а количество тромбоцитов достигнет  $100.000 \times 10^6/\text{л}$ .

*Изменение дозировки вследствие гематологической токсичности в последующих курсах для всех показаний*

Доза Гемцитабин-Келун-Казфарм должна быть уменьшена до 75% от первоначальной стартовой дозы при наличии следующих признаков гематологической токсичности:

- Абсолютное количество гранулоцитов  $< 500 \times 10^6/\text{л}$  в течение более 5 дней
- Абсолютное количество гранулоцитов  $< 100 \times 10^6/\text{л}$  в течение более 3 дней
- Фебрильная нейтропения
- Тромбоциты  $< 25.000 \times 10^6/\text{л}$
- Задержка начала курса лечения более чем на неделю в связи с токсичностью

### **Особые группы пациентов**

*Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью*

Следует с осторожностью применять Гемцитабин-Келун-Казфарм у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью в связи с отсутствием достаточных данных из клинических исследований по применению препарата у данной категории пациентов.

*Пожилые пациенты (старше 65 лет)*

Данные, позволяющие предположить необходимость коррекции дозы Гемцитабин-Келун-Казфарм у пожилых пациентов, помимо рекомендованной для всех пациентов, отсутствуют.

*Дети и подростки (младше 18 лет)*

Гемцитабин-Келун-Казфарм не рекомендуется назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет в связи с недостаточной информацией по безопасности и эффективности препарата в данной популяции пациентов.

### **Способ введения**

Гемцитабин хорошо переносится во время инфузии и может вводиться амбулаторно. В случае экстравазации инфузию следует сразу же прекратить и возобновить, используя другой кровеносный сосуд. После введения препарата пациент должен находиться под наблюдением.

*Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий*

В качестве растворителя используется только 0,9% раствор натрия хлорида без консервантов. Максимальная концентрация Гемцитабин-Келун-Казфарм не должна превышать 40 мг/мл. Разведение гемцитабина до концентраций, превышающих 40 мг/мл, может приводить к неполному растворению, которого следует избегать.

Для приготовления раствора препарата во флакон медленно вводят необходимое количество 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций (не менее количества, указанного в таблице ниже) и аккуратно встряхивают флакон до полного растворения содержимого. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Исходное количество	Исходный объем раствора натрия хлорида (0.9%) для инъекций	Объем после разведения	Конечная концентрация
200 мг	5 мл	5,26 мл	38 мг/мл
1000 мг	25 мл	26,3 мл	38 мг/мл

Соответствующее количество лекарственного препарата может быть далее разбавлено раствором натрия хлорида (0.9%) 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.

Неиспользованный раствор должен быть утилизирован согласно руководству по безопасному обращению с цитотоксическими лекарственными препаратами.

#### *Меры предосторожности при обращении с цитотоксическими лекарственными препаратами*

При приготовлении и обращении с цитотоксическими лекарственными препаратами нужно соблюдать соответствующие меры предосторожности. Приготовление растворов для инъекций цитотоксических веществ должно проводиться обученным квалифицированным персоналом, обладающим знаниями об используемых препаратах. Данная процедура должна проводиться в специально предназначенной зоне. Следует применять соответствующие средства защиты для глаз, одноразовые перчатки, маску для защиты лица и одноразовый фартук. Необходимо соблюдать меры предосторожности, чтобы избежать случайного попадания лекарственного препарата в глаза. В случае непредвиденной контаминации глаза необходимо немедленно тщательно промыть обильным количеством воды. Любые отходы и неиспользованный препарат должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

#### **Побочные действия**

Наиболее часто встречающиеся побочные реакции при терапии гемцитабином включают тошноту с рвотой или без; повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ/АЛТ) и щелочной фосфатазы (зарегистрировано приблизительно у 60% пациентов); протеинурию и гематурию (у 50% пациентов); одышку (10 - 40% случаев) (наибольшая частота данных реакций

отмечается у больных раком легкого); аллергические кожные высыпания (у 25% пациентов), в том числе сопровождающиеся зудом (у 10% пациентов).

Частота и тяжесть побочных реакций зависят от дозы, скорость инфузии и интервалов между введением препарата. Снижение дозировки требуется при развитии таких явлений, как снижение количества тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов.

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: 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 ( $< 1/10000$ ).

#### ***По данным клинических исследований***

#### ***Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы***

##### *Очень часто*

- лейкопения (нейтропения 3-й степени 19,3 %; 4-ой степени 6 %)
- миелосупрессия, обычно имеет легкую или умеренную степень и проявляется главным образом изменением количества гранулоцитов
- тромбоцитопения
- анемия

##### *Часто*

- фебрильная нейтропения

##### *Очень редко*

- тромбоцитоз

#### ***Нарушение со стороны иммунной системы***

##### *Очень редко*

- анафилактоидные реакции

#### ***Нарушения со стороны обмена веществ и питания***

##### *Часто*

- анорексия

#### ***Нарушения со стороны нервной системы***

##### *Часто*

- головная боль
- бессонница
- сонливость

##### *Редко*

- нарушение мозгового кровообращения

##### *Очень редко*

- синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ)

#### ***Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы***

##### *Нечасто*

- аритмия, преимущественно суправентрикулярная
- сердечная недостаточность

##### *Редко*

- инфаркт миокарда

#### ***Нарушения со стороны сосудистой системы***

##### *Редко*

- клинические признаки периферического васкулита и гангрены
- гипотония

*Очень редко*

- синдром повышенной проницаемости капилляров

***Нарушения со стороны дыхательной системы***

*Очень часто*

- одышка - обычно легкой степени, быстро исчезающая без лечения

*Часто*

- кашель
- ринит

*Нечасто*

- интерстициальная пневмония
- бронхоспазм - обычно легкой степени и носит преходящий характер, но может потребовать парентерального лечения

*Редко*

- отек легкого
- острый респираторный дистресс-синдром

***Нарушения со стороны системы пищеварения***

*Очень часто*

- тошнота
- рвота

*Часто*

- диарея
- стоматит и язвы слизистой оболочки полости рта
- запор

*Очень редко*

- ишемический колит

***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей***

*очень часто*

повышение активности "печеночных" трансаминаз (АСТ, АЛТ) и щелочной фосфатазы

*Часто*

- повышение концентрации билирубина

*Нечасто*

- гепатотоксичность тяжелой степени, включая печеночную недостаточность с летальным исходом

*Редко*

- повышение активности гамма-глутамилтрансферазы

***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

*Очень часто*

- кожные аллергические высыпания, сопровождающиеся зудом
- алопеция

*Часто*

- кожный зуд
- повышенная потливость

*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

***Нарушения со стороны костно-мышечной системы***

*Часто*

- боль в спине
- миалгия

***Нарушения со стороны мочеполовой системы***

*Очень часто*

- гематурия
- протеинурия легкой степени

*Нечасто*

- почечная недостаточность
- гемолитический уремический синдром

***Прочие***

*Очень часто*

- гриппоподобный синдром (наиболее частыми симптомами являются повышение температуры тела, головная боль, астения, озноб, миалгия, анорексия. Также сообщалось о кашле, рините, недомогании, потоотделении)
- периферические отеки, в том числе отек лица, обычно обратимые после прекращения лечения

*Часто*

- повышение температуры тела
- астения
- озноб

*Редко*

- реакции в месте введения
- токсичность лучевой терапии
- реактивация лучевых ожогов

***Комбинированная терапия при раке молочной железы***

Частота гематологической токсичности 3-й и 4-ой степени, особенно нейтропении, увеличивается при использовании гемцитабина в комбинации с паклитакселом. Однако увеличение количества данных побочных реакций не связано с повышением частоты инфекционных заболеваний или геморрагических осложнений. Усталость и фебрильная нейтропения возникают чаще при использовании гемцитабина в комбинации с паклитакселом. Усталость не связана с анемией и проходит после первого цикла терапии.

Нежелательные явления 3 и 4 степени тяжести				
Паклитаксел сравнительно гемцитабин + паклитаксел				
	Количество пациентов (%)			
	Паклитаксел (259 пациентов)		Гемцитабин + паклитаксел (262 пациента)	
	3 степень	4 степень	3 степень	4 степень
Лабораторные показатели				

Анемия	5 (1,9)	1 (0,4)	15(5,7)	3 (1,1)
Тромбоцитопения	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Нейтропения	11 (4,2)	17(6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Нелабораторные показатели				
Фебрильная нейтропения	3 (1,2)	0	12(4,6)	1 (0,4)
Утомляемость	3 (1,2)	1 (0,4)	15(5,7)	2 (0,8)
Диарея	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Двигательная нейропатия	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Сенсорная нейропатия	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

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

#### Комбинированная терапия при раке мочевого пузыря

Нежелательные явления 3 и 4 степени тяжести МВДЦ сравнительно гемцитабин + цисплатин				
	Количество пациентов (%)			
	МВДЦ (метотрексат, винорелбин, доксорубин и цисплатин) (196 пациентов)		Гемцитабин + цисплатин (200 пациентов)	
	3 степень	4 степень	3 степень	4 степень
Лабораторные показатели				
Анемия	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Тромбоцитопения	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Нелабораторные показатели				
Тошнота и рвота	37 (19)	3(2)	44 (22)	1 (0,4)
Диарея	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Инфекции	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Стоматит	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

#### Комбинированная терапия при раке яичников

Нежелательные явления 3 и 4 степени тяжести Карбоплатин сравнительно гемцитабин + карбоплатин				
	Количество пациентов (%)			
	Карбоплатин (174 пациента)		Гемцитабин + карбоплатин (175 пациентов)	
	3 степень	4 степень	3 степень	4 степень
Лабораторные показатели				
Анемия	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Нейтропен	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)

ия				
Тромбоцитопения	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Лейкопения	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
<b>Нелабораторные показатели</b>				
Кровотечение	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Фебрильная нейропатия	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Инфекция без нейropении	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Частота сенсорной нейропатии в группе комбинированного лечения также была выше, чем в группе монотерапии карбоплатином.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

### **С осторожностью**

При нарушении функции печени и/или почек, угнетении костномозгового кроветворения (в том числе на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии), острых инфекционных заболеваний вирусной, грибковой или бактериальной природы.

### **Лекарственные взаимодействия**

*Специфических исследований взаимодействий гемцитабина не проводилось.*

#### *Лучевая терапия:*

Одновременное применение (совместное или с интервалом менее 7 дней) повышает токсичность, которая зависит от множества различных факторов, включающих дозировку гемцитабина, частоту введений гемцитабина, дозу лучевой терапии, технику планирования лучевой терапии, тип и объем облучаемой ткани.

Последующая лучевая терапия (применяемая с интервалом > 7 дней) не приводит к повышению токсичности гемцитабина, если проводится с интервалом более 7 дней до или после облучения, кроме случаев, когда проводилось повторное облучение. Введение гемцитабина можно начинать после исчезновения острых осложнений лучевой терапии или, по меньшей мере, через неделю после облучения. Радиационное поражение тканей-мишеней (эзофагит, колит, пневмонит) может развиваться как при сочетанной, так и при последующей лучевой терапии.

#### *Другие*

Не рекомендуется совместное применение с живыми вакцинами желтой лихорадки и другими живыми вакцинами, вследствие риска системного

заболевания с возможным летальным исходом, особенно у пациентов с иммуносупрессией.

### **Особые указания**

Лечение препаратом Гемцитабин-Келун-Казфарм можно проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт лечения противоопухолевыми препаратами.

При работе с препаратом необходимо соблюдать общие правила безопасности при обращении с цитотоксическими препаратами.

Увеличение длительности инфузии и частоты введений препарата приводит к возрастанию токсичности.

#### *Гематологическая токсичность*

Гемцитабин-Келун-Казфарм может подавлять активность костного мозга, что проявляется в виде лейкопении, тромбоцитопении и анемии.

Пациенты, получающие Гемцитабин-Келун-Казфарм, должны проходить обследование на количество тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов перед введением каждой дозы. В случае выявления подавления функции костного мозга под влиянием препарата, следует приостановить или модифицировать дозовый режим терапии. Подавление функции костного мозга носит кратковременный характер и, обычно, не требует снижения дозы и редко приводит к прекращению лечения.

Показатели периферической крови могут продолжать ухудшаться после прекращения введения гемцитабина. Лечение пациентов с ослабленной функцией костного мозга следует начинать с особой осторожностью. Так же, как в случае применения других цитотоксических препаратов, при использовании гемцитабина в комбинации с другими видами химиотерапии, следует учитывать риск кумулятивного подавления функции костного мозга.

#### *Печеночная и почечная недостаточность*

Гемцитабин-Келун-Казфарм должен применяться с особой осторожностью при лечении пациентов с нарушением функции печени или почек в связи с недостаточной информацией по безопасности и эффективности препарата в данной популяции пациентов.

Применение Гемцитабин-Келун-Казфарм у пациентов с сопутствующими метастазами в печени или гепатитом, алкоголизмом или циррозом печени в анамнезе может привести к усугублению нарушения функции печени.

Периодически необходимо осуществлять оценку лабораторных показателей функции почек и печени (включая вирусологические тесты).

#### *Сопутствующая лучевая терапия*

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

#### *Живые вакцины*

Применение вакцины от желтой лихорадки и других живых ослабленных вакцин во время лечения гемцитабином не рекомендуется.

#### *Синдром обратимой задней энцефалопатии*

У пациентов, которые получали гемцитабин в качестве монотерапии или в составе комбинированной химиотерапии, наблюдался синдром задней обратимой энцефалопатии (СОЗЭ) с потенциально серьезными последствиями.

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 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.

#### *Сердечно-сосудистая система*

В связи с риском развития сердечных и/или сосудистых нарушений, вызванных приемом гемцитабина, лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе должно проводиться с особой осторожностью.

#### *Синдром повышенной проницаемости капилляров*

Сообщалось о развитии синдрома повышенной проницаемости капилляров (СППК) у пациентов, получавших гемцитабин в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Этот синдром поддается лечению в случае ранней диагностики и назначении соответствующего лечения, тем не менее, сообщалось о летальных случаях. Это состояние характеризуется повышением проницаемости сосудов и переходом внутрисосудистой жидкости и белков в интерстициальное пространство. Клинические симптомы включают генерализованный отек, увеличение массы тела, гипоальбуминемию, тяжелую гипотонию, острую почечную недостаточность и отек легких. В случае развития синдрома повышенной проницаемости капилляров, лечение гемцитабином следует прекратить и начать симптоматическую терапию. Синдром повышенной проницаемости капилляров, возникающий в более поздних циклах терапии, по данным литературы может быть связан с респираторным дистресс-синдромом взрослых.

#### *Легочные заболевания*

Легочные осложнения, в некоторых случаях, тяжелые (такие как отек легких, интерстициальный пневмонит или респираторный дистресс-синдром у взрослых (РДСВ)) могут развиваться на фоне терапии гемцитабином. При развитии подобных осложнений следует отменить терапию гемцитабином. Своевременное проведение симптоматической терапии может способствовать улучшению состояния пациентов.

#### *Почечные заболевания*

Гемолитический уремический синдром (ГУС), являющийся потенциально жизнеугрожающим состоянием, у пациентов получающих гемцитабин развивается в редких случаях. Введение гемцитабина должно быть прекращено при появлении первых признаков микроангиопатической гемолитической анемии, таких как стремительно падающий уровень гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, увеличение уровня билирубина, сывороточного креатинина, азота мочевины в крови, или ЛДГ. Прекращение лечения может оказаться недостаточным для предотвращения развития острой почечной недостаточности, поэтому в таких случаях может потребоваться проведение диализа.

#### *Фертильность*

В исследованиях по фертильности гемцитабин вызывал гипосперматогенез у самцов мышей. Поэтому мужчинам, принимающим гемцитабин, рекомендуется использовать надежные контрацептивные методы во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания. Также следует рассмотреть возможность криоконсервации спермы перед началом лечения в связи с возможной потерей фертильности, вызванной применением препарата.

#### *Беременность*

Гемцитабин не применяется во время беременности. Женщинам не рекомендуется беременеть в период лечения препаратом Гемцитабин-Келун-Казфарм. В случае возникновения беременности необходимо немедленно предупредить об этом лечащего врача.

#### *Грудное вскармливание*

Неизвестно, проникает ли гемцитабин в грудное молоко, поэтому нельзя исключить возможное негативное влияние на ребенка. На период введения препарата Гемцитабин-Келун-Казфарм грудное вскармливание должно быть прекращено.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Исследований влияния гемцитабина на способность управлять автотранспортными средствами и другими механизмами не проводилось. Тем не менее, известно, что гемцитабин может вызывать сонливость от слабой до умеренной степени выраженности, особенно при совместном употреблении с алкоголем. Пациентов следует предостерегать от управления механизмами в тех случаях, когда они чувствуют сонливость.

### **Передозировка**

Антидот для Гемцитабин-Келун-Казфарм неизвестен. Клинически допустимая токсичность наблюдалась при введении однократных доз вплоть до 5700 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 30 минут каждые две недели. В случае подозрения на передозировку, больной должен находиться под постоянным врачебным контролем, включая подсчет формулы крови. При необходимости больному проводят симптоматическое лечение.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 200 или 1000 мг препарата (в пересчете на активное вещество) помещают во флакон из бесцветного стекла типа I с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съемной крышкой синего цвета.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Картонные пачки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку.

### **Условия хранения**

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Приготовленный раствор хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С не более 24 часов.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель/упаковщик**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек.

**Владелец регистрационного удостоверения**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан

*Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:*

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01

e-mail: [kelun-kazpharm@mail.ru](mailto:kelun-kazpharm@mail.ru)