

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ГЕМЦИТАБИН-КЕЛУН-КАЗФАРМ

Регистрационный номер: ЛП-005529

Торговое наименование: Гемцитабин-Келун-Казфарм

Международное непатентованное наименование (МНН): Гемцитабин

Лекарственная форма:

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон с лиофилизатом содержит:

Вещество	Количество	
	200 мг	1000 мг
<i>Действующее вещество:</i>		
Гемцитабина гидрохлорид (эквивалентно гемцитабину)	227,75 мг (200,00 мг)	1138,75 мг (1000,00 мг)
<i>Вспомогательные вещества:</i>		
Маннитол	200,00 мг	1000,00 мг
Натрия ацетат тригидрат	12,50 мг	62,50 мг
1 М раствор натрия гидроксида	q.s. до pH 2,7 – 3,3	
1 М раствор хлористоводородной кислоты		

Описание

Лиофилизат белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство - антиметаболит.

Код АТХ: L01BC05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, антиметаболит группы аналогов пиримидина, подавляет синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (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 дезоксирибонуклеотидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК). Трифосфатные нуклеозиды

способны встраиваться в цепь ДНК (в меньшей степени РНК), что приводит к прекращению дальнейшего синтеза ДНК и запрограммированному лизису 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 нед: 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

Максимальные значения концентрации гемцитабина в плазме (от 3,2 до 45,5 мкг/мл), достигаются через 5 минут после окончания инфузии. 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.

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 гемцитабин ди- и трифосфаты.

Гемцитабин быстро выводится из организма почками в основном в виде неактивного метаболита 2'-дезоксидифторуридина. Менее 10 % введенной в/в дозы обнаруживается в моче в форме неизмененного гемцитабина. Системный клиренс, который колеблется примерно от 30 л/ч/м² до 90 л/ч/м², зависит от возраста и пола.

Период полувыведения колеблется от 42 минут до 94 минут. При соблюдении рекомендованного режима дозирования полное выведение гемцитабина происходит в течение 5 – 11 часов от начала инфузии. При введении один раз в неделю гемцитабин не накапливается в организме.

Комбинированная терапия гемцитабином и паклитакселом

При совместном введении гемцитабина и паклитаксела фармакокинетика препаратов не изменяется.

Комбинированная терапия гемцитабином и карбоплатином

При совместном введении гемцитабина и карбоплатина фармакокинетика гемцитабина не изменяется.

Нарушение функции почек

Почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина от 30 мл/мин до 80 мл/мин) не оказывает значительного 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 (по шкале ECOG-ВОЗ);
- Нерезектабельный, местнорецидивирующий 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;
- 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 платиносодержащих препаратов;
- 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 яичка.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к гемцитабину или другим компонентам препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет (отсутствие достаточных данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью

При нарушении функции печени и/или почек, угнетении костномозгового кроветворения (в т.ч. на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии), острых инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в том числе в анамнезе).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность и период грудного вскармливания являются противопоказанием.

Способ применения и дозы

Гемцитабин-Келун-Казфарм вводится внутривенно капельно в течение 30 минут.

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

Немелкоклеточный рак легкого (местнораспространенный или метастатический) в качестве терапии первой линии.

Монотерапия:

Рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м² площади поверхности тела в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Комбинированная терапия с цисплатином:

Рекомендованная доза препарата - 1250 мг/м² площади поверхности тела в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла или 1000 мг/м² площади поверхности тела в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Цисплатин вводится в дозе 70 мг/м² площади поверхности тела в 1 день цикла после инфузии гемцитабина на фоне гипергидратации.

Комбинированная терапия с карбоплатином:

Рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м² площади поверхности тела или 1200 мг/м² площади поверхности тела в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла.

Карбоплатин вводится из расчета AUC (площадь под кривой «концентрация-время») в дозе 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 площади поверхности тела внутривенно капельно в течение 3 часов в 1 день 21-дневного цикла с последующим введением гемцитабина. Рекомендованная доза препарата - 1250 мг/м² площади поверхности тела в 1 и 8 дни каждого 21-дневного цикла.

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

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

Монотерапия:

Рекомендованная доза препарата - 1250 мг/м² площади поверхности тела в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Комбинированная терапия с цисплатином:

Рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м² площади поверхности тела в 1, 8 и 15 дни в сочетании с цисплатином, который вводится в дозе 70 мг/м² площади поверхности тела сразу после инфузии гемцитабина в 1 или во 2 день каждого 28-дневного цикла.

Клинические исследования показали, что при дозе цисплатина 100 мг/м² площади поверхности тела наблюдается более выраженная миелосупрессия.

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

Монотерапия:

Рекомендованная доза препарата – 800 – 1250 мг/м² площади поверхности тела в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Комбинированная терапия:

Рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м² площади поверхности тела в 1 и 8 дни в сочетании с карбоплатином из расчета AUC в дозе 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 площади поверхности тела 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 (неoadьювантно) и при метастатическом раке цисплатин вводится в дозе 70 мг/м² площади поверхности тела в 1 день цикла на фоне гипергидратации с последующим введением гемцитабина. Гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м² площади поверхности тела в 1 и 8 дни каждого 21-дневного цикла.

При местнораспространенном раке при одновременной лучевой терапии цисплатин вводится в дозе 40 мг/м² площади поверхности тела с последующим (непосредственно после введения цисплатина) введением гемцитабина. Гемцитабин вводится 1 раз в неделю за 1 – 2 часа до начала лучевой терапии в дозе 125 мг/м² площади поверхности.

Рак желчевыводящих путей

Комбинированная терапия с цисплатином:

Цисплатин вводится в дозе 70 мг/м^2 площади поверхности тела в 1 день цикла на фоне гипергидратации с последующим введением гемцитабина. Гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м^2 площади поверхности тела 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 ($\times 10^9/\text{л}$)	Количество тромбоцитов ($\times 10^6 \%$)	Процент от стандартной дозы гемцитабина (%)
> 1	и > 100	100
0,5-1	или 50 - 100	75
< 0.5	или < 50	Отложить введение

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

Абсолютное количество гранулоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Количество тромбоцитов ($\times 10^6 \%$)	Процент от стандартной дозы гемцитабина (%)
$\geq 1,2$	и > 75	100
1 – 1,2	или 50 - 75	75
0,7 – 1	и ≥ 50	50
< 0,7	или < 50	Отложить введение

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

Абсолютное количество гранулоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Количество тромбоцитов ($\times 10^6 \%$)	Процент от стандартной дозы гемцитабина (%)
> 1,5	и ≥ 100	100
1 – 1,5	или 75 - 100	50
< 1	или < 75	Отложить введение

Для выявления негематологической токсичности необходимо проводить регулярное обследование пациентов и контролировать функцию печени и почек. В зависимости от

степени токсичности дозу можно снижать в ходе каждого цикла или с началом нового цикла ступенчато.

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

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты:

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

Пациенты с нарушением функции печени и почек:

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

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

Дети:

Гемцитабин-Келун-Казфарм 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.

Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий

В качестве растворителя используется только 0,9 % раствор натрия хлорида без консервантов. Для приготовления раствора для инфузий содержимое флакона 200 мг растворяют в не менее, чем 5 мл, и 1000 мг – в не менее, чем 25 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. Каждый флакон аккуратно взбалтывают до полного растворения лиофилизата. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Максимальная концентрация гемцитабина не должна превышать 40 мг/мл. Разведение гемцитабина до концентраций, превышающих 40 мг/мл, может приводить к неполному растворению, которого следует избегать.

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

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

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 глаз необходимо немедленно тщательно промыть обильным количеством воды. Любые отходы и неиспользованный препарат должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

Побочное действие

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: *очень часто* (> 10 %); *часто* (> 1 % до <10 %); *нечасто* (>0.1 % до <1 %); *редко* (> 0.01 % до < 0.1 %); *очень редко* (< 0.01 %).

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: очень часто – анемия, лейкопения и тромбоцитопения; часто - фебрильная нейтропения; очень редко - тромбоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактическая реакция.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – анорексия.

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

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

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

Нарушения со стороны дыхательной системы: очень часто - одышка; часто - кашель, ринит; нечасто - бронхоспазм, интерстициальный пневмонит; редко - отек легкого, острый респираторный дистресс-синдром взрослых.

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

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

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

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

Прочие: очень часто - гриппоподобный синдром. Также были зарегистрированы случаи недомогания, потливость; часто - повышение температуры тела, озноб, астения; редко – реакции в месте инъекции преимущественно легкой степени.

Гиперчувствительность: анафилактикоидные реакции регистрировались очень редко. Лучевая токсичность регистрировалась редко (см. Взаимодействие с другими видами терапии).

Применение гемцитабина в комбинации с паклитакселом при раке молочной железы

Нежелательные явления III степени тяжести

Гематологическая токсичность:

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

Негематологическая токсичность:

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

Нежелательные явления IV степени тяжести

Гематологическая токсичность:

Анемия – 1,1 %, тромбоцитопения – 0,4 %, нейтропения – 17,2 % (нейтропения IV степени тяжести длительностью более 7 дней была зарегистрирована у 12,6 % пациентов).

Негематологическая токсичность:

Фебрильная нейтропения – 0,4 %, повышенная утомляемость – 0,8 %, моторная нейропатия – 0,4 %, сенсорная нейропатия – 0,4 %.

Применение гемцитабина в комбинации с цисплатином при раке мочевого пузыря

Нежелательные явления III степени тяжести

Гематологическая токсичность:

Анемия – 24 %, тромбоцитопения – 29 %.

Негематологическая токсичность:

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

Нежелательные явления IV степени тяжести

Гематологическая токсичность:

Анемия – 4 %, тромбоцитопения – 29 %.

Негематологическая токсичность:

Инфекция – 1 %.

Применение гемцитабина в комбинации с карбоплатином при раке яичников

Нежелательные явления III степени тяжести

Гематологическая токсичность:

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

Негематологическая токсичность:

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

Нежелательные явления IV степени тяжести

Гематологическая токсичность:

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

Негематологическая токсичность:

Инфекция без нейтропении – 0,6 %.

Передозировка

Антидот для Гемцитабин-Келун-Казфарм неизвестен. Клинически допустимая токсичность наблюдалась при введении однократных доз вплоть до 5,7 г/м² площади поверхности тела внутривенно в течение 30 минут каждые две недели. В случае подозрения на передозировку, пациент должен находиться под постоянным врачебным контролем, включая подсчет формулы крови. При необходимости пациенту проводят симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Лучевая терапия:

Одновременное применение (совместное или с интервалом менее 7 дней): токсичность, сопряженная с таким мультимодальным лечением, зависит от множества различных факторов: дозы гемцитабина, частоты введения гемцитабина, дозы лучевой терапии, техники

планирования лучевой терапии, типа и объема облучаемой ткани. Доклинические и клинические исследования показали, что гемцитабин обладает радиосенсибилизирующей активностью. В единственном исследовании, где пациенты с немелкоклеточным раком легкого получали гемцитабин в дозе 1000 мг/м² площади поверхности тела в течение 6 недель в сочетании с терапевтическим облучением грудной клетки, была отмечена значительная токсичность в виде тяжелого и потенциально угрожающего жизни воспаления слизистых оболочек, главным образом эзофагита, а также пневмонита, особенно у пациентов с большим объемом облучения тканей (медиана объема облучаемой ткани 4795 см³). Проведенные позже исследования (исследования II фазы при немелкоклеточном раке легкого) свидетельствуют о целесообразности введения гемцитабина в более низких дозах с сопутствующей терапией с прогнозируемой токсичностью. Лучевая терапия на область грудной клетки (СОД 66 Гр) проводилась одновременно с химиотерапией гемцитабином в дозе 600 мг/м² (4 введения) с цисплатином в дозе 80 мг/м² (2 введения) в течение 6 недель. Несколько исследований I и II фазы показали, что при немелкоклеточном раке лёгкого и раке поджелудочной железы целесообразнее проводить монотерапию гемцитабином (в дозе 300 мг/м²/неделя) параллельно с лучевой терапией. Оптимальный режим для безопасного введения гемцитабина с терапевтическими дозами лучевой терапии еще не установлен для всех типов новообразований.

Последовательное применение (интервал более 7 дней): кроме лучевой реакции при введении гемцитабина более чем за 7 дней до и после лучевой терапии, увеличения токсичности не зарегистрировано. Эти данные позволяют предположить, что гемцитабин можно вводить через одну неделю после лучевой терапии или после того, как будут разрешены острые последствия лучевой терапии.

И при одновременном, и при последовательном применении гемцитабина с лучевой терапией были зарегистрированы лучевые повреждения облучаемых тканей (например, эзофагит, колит и пневмонит).

Другие

Не рекомендуется совместное применение с живыми вакцинами желтой лихорадки и другими живыми вакцинами, вследствие риска системного заболевания с возможным летальным исходом, особенно у пациентов с иммуносупрессией.

Особые указания

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

Гематологическая токсичность

Гемцитабин может подавлять функцию костного мозга, что проявляется в виде лейкопении, тромбоцитопении и анемии. 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.

Функция почек и печени

Необходимо проводить регулярное обследование пациента и оценку функции почек и печени. Применение гемцитабина у пациентов с сопутствующими метастазами в печени или гепатитом, алкоголизмом или циррозом печени в анамнезе увеличивает риск печеночной недостаточности. У пациентов, получавших гемцитабин, гемолитико-уремический синдром регистрировался в редких случаях. Терапия гемцитабином должна быть прекращена при появлении первых признаков микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстрое снижение гемоглобина, тромбоцитопения, повышение концентрации, сывороточного билирубина. Почечная недостаточность может быть необратимой после прекращения терапии гемцитабином, в связи с чем может потребоваться гемодиализ.

Сосудистые нарушения

Синдром повышенной проницаемости капилляров, респираторный дистресс-синдром взрослых, синдром обратимой задней энцефалопатии с потенциально серьезными последствиями наблюдалось у пациентов, получавших гемцитабин в монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Данные синдромы могут быть связаны с повреждением эндотелия сосудов, возможно, индуцированным гемцитабином. В случае их развития во время терапии следует прекратить лечение гемцитабином и принять необходимые меры.

Функция легких

Кроме респираторного дистресс-синдрома взрослых, другие нарушения функций легких, в некоторых случаях, тяжелой степени (такие как отек легких, интерстициальный пневмонит), были зарегистрированы у пациентов, получавших гемцитабин в монотерапии или в комбинации с другими цитостатиками. Этиология этих нарушений неизвестна. При развитии подобных осложнений следует отменить терапию гемцитабином и принять необходимые меры. Своевременное проведение симптоматической терапии может способствовать улучшению состояния пациентов.

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

до начала лечения следует обратиться за дополнительной консультацией в отношении криоконсервации спермы в связи с возможной потерей фертильности, вызванной применением препарата.

Увеличение длительности инфузии и частоты введений приводит к возрастанию токсичности. В зависимости от степени токсичности дозу можно снижать в ходе каждого цикла или с началом нового цикла ступенчато.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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 предупреждать от управления механизмами в тех случаях, когда они чувствуют сонливость.

Форма выпуска

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

По 200 или 1000 мг препарата (в пересчете на гемцитабин) помещают во флакон (емкостью 12 или 50 мл соответственно) из бесцветного стекла типа I с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съемной крышкой синего цвета.

На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или самоклеящиеся этикетки.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению вкладывают в картонную пачку.

Картонные пачки вместе с инструкцией по медицинскому применению вкладывают в картонную коробку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Срок хранения приготовленного раствора – не более 24 ч в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Производитель, фасовщик, упаковщик, выпускающий контроль качества:

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

Владелец регистрационного удостоверения / Организация, принимающая претензии потребителей:

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

Тел/факс: 8(727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru.

Исполнительный директор

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм)

Сламулы Мерей