

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Фармация комитеті Төрағасының  
2017 жылғы “02” тамыз  
№ 009716, 009717 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық**

**Гемцитабин-Келун-Казфарм**

**Саудалық атауы**

Гемцитабин-Келун-Казфарм

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Гемцитабин

**Дәрілік түрі**

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған 200 мг және 1000 мг лиофилизат

**Құрамы**

200 мг ұнтақтың құрамында

*белсенді зат* - 227.75 мг гемцитабин гидрохлориді (200 мг гемцитабинге баламалы)

*қосымша заттар*: 200 мг маннитол, 12.5 мг натрий ацетаты.

1000 мг ұнтақтың құрамында

*белсенді зат* - 1138.75 мг гемцитабин гидрохлориді (1000 мг гемцитабинге баламалы)

*қосымша заттар*: 1000 мг маннитол, 62.5 мг натрий ацетаты.

**Сипаттамасы**

Ақ немесе ақ дерлік түсті лиофилизат.

**Фармакотерапиялық тобы**

Ісікке қарсы препараттар. Антиметаболиттер. Пиримидин аналогтары.  
Гемцитабин.

АТХ коды L01BC05

**Фармакологиялық қасиеттері**

**Фармакокинетикасы**

Инфузия аяқталған соң 5 минут өткенде тіркелген плазмадағы гемцитабин концентрациясының ең жоғарғы мәндері 3,2-ден 45,5 мкг/мл дейін құрайды. Препаратты 1000 мг/м<sup>2</sup> дозада 30 минут бойы енгізуден кейін өлшенген плазмадағы гемцитабин концентрациялары инфузия аяқталған соң 30 минут

бойы 5 мкг/мл-ден астам деңгейде және кейінгі бір сағат ішінде 0,4 мкг/мл-ден астам деңгейде тұрақталады.

#### *Таралуы*

Дозалардың бір рет және көп рет енгізілуімен жүргізілген зерттеулердің фармакокинетикалық талдауы таралу көлемінің елеулі дәрежеде жынысқа байланысты екенін көрсетеді. Гемцитабиннің плазма ақуыздарымен байланысуы болымсыз. Жартылай шығарылу кезеңі, жас және жыныс ерекшелігіне қарай, 42-ден 94 минутқа дейінгі диапазонда құбылады.

#### *Метаболизмі*

Гемцитабин цитидиндезаминазамен бауырда, бүйректе, қанда және басқа тіндерде тез метаболизденеді. Гемцитабиннің жасуша ішіндегі метаболизм реакцияларында гемцитабиннің моно-, ди- және трифосфаттарына ауысады, олардың ішінде гемцитабиннің ди- және трифосфаттары белсенді болады. Бұл жасуша ішіндегі метаболиттер плазмадан да, несептен де табылмайды. Цитоуытты белсенділігі жоқ негізгі 2'-дезоксид-2', 2'-дифлуороуридин метаболиті қан мен несепте анықталады.

#### *Шығарылуы*

Гемцитабин элиминациясы препаратты енгізудің басталуынан 5-11 сағат өткенде толық дерлік аяқталады. Аптасына бір рет енгізгенде гемцитабин организмде мүлде жиналмайды.

Жүйелі клиренс, жас және жыныс ерекшелігіне қарай, 29.2 л/сағ./м<sup>2</sup> - 92.2 л/сағ./м<sup>2</sup> аралығында ауытқиды. Әйелдерде бөліну жылдамдығы ерлердегіден шамамен 25% төмен. Ерлер үшін де, әйелдер үшін де бөлініп шығу жылдамдығы жас ұлғаюымен төмендейді. 1000 мг/м<sup>2</sup> дозада 30 минут бойы енгізілген гемцитабин үшін бөліну жылдамдығы едәуір төмен әйелдерде гемцитабин дозасын азайту қажет емес.

Инфузиядан кейінгі апта бойы гемцитабиннің енгізілген дозасы 92-ден 98% дейін негізінен 2'-деокси-2', 2'-дифлуороуридин метаболиті түрінде организмнен несеппен (99%) және нәжіспен (1%) шығарылады. 10%-дан азы өзгеріссіз күйде шығарылады. Бүйректік клиренс 2-ден 7 л/сағ./м<sup>2</sup> дейін құрайды.

#### *Гемцитабин мен паклитакселді біріктіріп қолдану*

Біріктіріп қолдану гемцитабин мен паклитаксел фармакокинетикасының өзгеруіне әкелмейді.

#### *Гемцитабин мен карбоплатинді біріктіріп қолдану*

Біріктіріп қолдану гемцитабин фармакокинетикасының өзгеруіне әкелмейді.

#### *Бүйрек жеткіліксіздігі*

Жеңіл және орташа ауырлық дәрежесіндегі бүйрек жеткіліксіздігі (ШСЖ 30 мл/минуттан 80 мл/минутқа дейін) гемцитабин фармакокинетикасына елеулі ықпалын тигізбейді.

#### *Фармакодинамикасы*

Гемцитабин адамның ісік жасушаларының әртүрлі өсірінділеріне қатысты айқын цитоуытты әсер танытады. Оның әсері фаза-спецификалы сипатта, яғни гемцитабин негізінен ДНҚ синтезі сатысындағы (S-фаза) жасушалардың қырылуын туғызып, белгілі бір жағдайларда, G1-ден S-фазасына ауысу кезінде жасушалардың өсуін бөгейді.

Пиримидин антиметаболиті болып табылатын гемцитабин белсенді гемцитабин дифосфаты немесе гемцитабин трифосфаты белсенді метаболиттерін түзе отырып, нуклеозидкиназаның әсерімен жасуша ішінде метаболизденеді. Гемцитабиннің цитоуытты әсер етуі гемцитабин дифосфаты мен гемцитабин трифосфаты қатысатын екі түрлі жолмен ДНҚ синтезінің тежелу себебінен болады. Алдымен гемцитабин дифосфаты дезоксирибонуклеин қышқылының (ДНҚ) синтезіне қажетті деоксицитидин трифосфаттарын түзу реакцияларының спецификалы катализін жүзеге асыратын рибонуклеозидредуктазаны тежейді. Осы ферменттің гемцитабин дифосфатымен тежелуі деоксинуклеозидтердің, әсіресе, деоксицитидин трифосфаттарының жалпы концентрациясын төмендетеді. Екінші сатыда гемцитабин трифосфаты ДНҚ тізбегін құрғанда (аутопотенциялануда) деоксицитидин трифосфатымен бәсекелеседі.

Осыған ұқсас түрде Гемцитабиннің аздаған мөлшері де РНҚ құрамына қосылуы мүмкін. Сондықтан деоксицитидин трифосфаттарының жасуша ішінде төмендеген концентрациясы гемцитабин трифосфатының ДНҚ тізбегін құруын күшейтеді. Эпсилон-ДНҚ полимеразасы гемцитабинді ажыратуға және өсімтал ДНҚ тізбектерін үзуге қабілетті емес. Гемцитабин ДНҚ тізбегін құрудан кейін өсімтал тізбекке бір қосымша нуклеотид қосылады, одан кейін әрі қарай ДНҚ синтезі толық дерлік тежеледі (тізбектің жасырын үзілуі). ДНҚ тізбегін құрудан кейін Гемцитабин бағдарламаланған жасушалық қырылуды (апоптоз) индукциялайды.

### **Қолданылуы**

- жергілікті таралған немесе метастазды *қуық обырында* цисплатинмен біріктірілімде
- жергілікті таралған немесе метастазды *ұйқы безінің аденокарциномасында*
- жергілікті таралған немесе метастазды *өкпенің ұсақ жасушалы емес обырында* бірінші желідегі ем ретінде цисплатинмен біріктірілімде, сондай-ақ егде жастағы пациенттерде немесе ДДҰ шкаласы бойынша жай-күйі 2 бағаланған пациенттерде монотерапия режимінде
- платина препараттарымен бірінші желіде емдеу аяқталған соң, кем дегенде, 6 ай өткенде дамыған жергілікті таралған немесе метастазды аналық бездердің *эпителий карциномасының* қайталануында (карбоплатинмен біріктірілімде)
- оларды қолдануға қарсы көрсетілімдер болмағанда антрациклин қамтумен адьювантты және/немесе адьювантты емес емнен кейін операция жасалмайтын жергілікті қайталанған немесе метастазды сүт безі *обырында* паклитакселмен біріктірілген ем құрамында

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Гемцитабин-Келун-Казфарм ісікке қарсы химиялық ем жүргізу тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен енгізілуі тиіс.

*Ұсынылатын дозалануы*

*Қуық обыры*

Гемцитабин дозасы 1000 мг/м<sup>2</sup> құрап, 30 минут бойы вена ішіне тамшылатып енгізіледі. Препарат цисплатинмен біріктірілімде әр 28 күндік курстың 1, 8 және 15 күндері енгізілуі тиіс. Цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> дозада әр 28 күндік курстың

1-ші және 2-ші күндерінде гемцитабин инфузиясынан кейін бірден енгізіледі. Артынан осы төрт апталық курс қайталанады. Пациентте дамыған уыттану дәрежесіне қарай, Гемцитабин-Келун-Казфарм дозасын емнің кейінгі курстарында немесе басталып кеткен курс ішінде азайтуға болады.

#### *Ұйқы безі обыры*

Ұсынылатын доза  $1000 \text{ мг/м}^2$  құрап, 30 минут бойы вена ішіне тамшылатып енгізіледі. Қабылдауды 7 аптаға дейін әр аптада бір рет қайталау керек, сонан соң апталық үзіліс жасаған жөн. Келесі циклдері 4 аптаның 3-де бірінен соң бірін апта сайын бір реттік енгізулерден тұруы тиіс. Пациентте дамыған уыттану дәрежесіне қарай, Гемцитабин-Келун-Казфарм дозасын емнің кейінгі курстарында немесе басталып кеткен курс ішінде азайтуға болады.

#### *Өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры*

##### *Монотерапия*

Ұсынылатын доза  $1000 \text{ мг/м}^2$  құрап, 30 минут бойы вена ішіне тамшылатып енгізіледі. Қабылдауды 3 апта бойы әр апта сайын бір рет қайталау керек, сонан соң бір апталық үзіліс жасаған жөн. Осы төрт апталық курс содан кейін қайталанады. Пациентте дамыған уыттану дәрежесіне қарай, гемцитабин дозасын емнің кейінгі курстарында немесе басталып кеткен курс ішінде азайтуға болады.

##### *Біріктіріп қолдану*

Ұсынылатын доза дене беткейіне  $1250 \text{ мг/м}^2$  құрайды, емдеу циклының (21 күн) 1 және 8 күндерінде 30 минут бойы вена ішіне тамшылатып енгізіледі. Пациентте дамыған уыттану дәрежесіне қарай, гемцитабин дозасын емнің кейінгі курстарында немесе басталып кеткен курс ішінде азайтуға болады. Цисплатин әр 3 аптада бір рет  $75\text{-}100 \text{ мг/м}^2$  дозада пайдаланылады.

##### *Сүт безінің обыры*

Паклитаксел  $175 \text{ мг/м}^2$  дозада 21 күндік курстың 1-ші күні 3 сағат бойы вена ішіне тамшылатып енгізіледі. Гемцитабин  $1250 \text{ мг/м}^2$  дозада 21 күндік курстың 1-ші және 8-ші күндері паклитакселден кейін 30 минут бойы вена ішіне тамшылатып енгізіледі. Пациентте дамыған уыттану дәрежесіне қарай, гемцитабин дозасын емнің кейінгі курстарында немесе басталып кеткен курс ішінде азайтуға болады. Гемцитабин мен паклитакселді біріктіріп енгізу алдында гранулоциттердің абсолютті саны  $1500\text{-ден}$  ( $\times 10^6/\text{л}$ ) төмен болмауы тиіс.

##### *Аналық бездер обыры*

Карбоплатинмен біріктірілімде қолданғанда Гемцитабинді әр 21 күндік курстың 1-ші және 8-ші күндерінде  $1000 \text{ мг/м}^2$  дозада 30 минут бойы вена ішіне инфузия түрінде енгізу ұсынылады. Карбоплатин гемцитабиннен кейін курстың 1-ші күні  $4 \text{ мг/мл/мин}$  дозада қолданылады. Пациентте дамыған уыттану дәрежесіне қарай, гемцитабин дозасын келесі емдеу курстарында немесе басталып кеткен курс ішінде азайтуға болады.

##### *Уыттылыққа мониторинг жүргізу және уыттану салдарынан дозалануын өзгерту*

##### *Гематологиялық емес уыттану салдарынан дозалануын өзгерту*

Гематологиялық емес уыттануды анықтау үшін науқасты тұрақты түрде тексеру және бауыр мен бүйрек функциясына бақылау жүргізу қажет.

Пациентте дамыған уыттану дәрежесіне қарай, Гемцитабин-Келун-Казфарм дозасын кейінгі емдеу курстарында немесе басталып кеткен курс ішінде азайтуға болады. Емдеуші дәрігер шешімі бойынша, жүрек айну немесе құсу жағдайларын қоспағанда, гематологиялық емес ауыр уыттану дамығанда (3 немесе 4 дәрежеде) гемцитабинмен емдеуді тоқтата тұру немесе препарат дозасын азайту керек. Препаратты енгізу дәрігер уытты әсері тоқтады деген шешім шығарғанша тоқтатылуы тиіс.

Гемцитабинмен біріктіріп енгізу кезінде цисплатин, карбоплатин немесе паклитаксел дозалануын өзгерткенде осы дәрілік заттардың медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтарын басшылыққа алу қажет.

*Гематологиялық уыттану салдарынан дозалануын өзгерту*

*Курстың басталуы*

Қолданылу көрсетілімдеріне қарамастан, әр Гемцитабин-Келун-Казфарм дозасын енгізер алдында қандағы тромбоциттер мен гранулоциттер деңгейіне бақылау жүргізілуі тиіс. Кезекті курсты бастамас бұрын пациенттерде 1500-ден ( $\times 10^6/\text{л}$ ) төмен емес гранулоциттердің және 100000-нан ( $\times 10^6/\text{л}$ ) төмен емес тромбоциттердің абсолютті саны болуы тиіс.

*Курс кезінде*

Цикл ішінде гемцитабин дозалануын өзгерту келесі кестелерге сәйкес жүргізілуі тиіс:

Қуық обырын, өкпенің ұсақ жасушалы емес обырын және ұйқы безі обырын емдеу курсы кезінде монотерапияда немесе цисплатинмен біріктірілімде енгізілген Гемцитабин-Келун-Казфарм препаратының дозалануын өзгерту		
Гранулоциттердің абсолютті саны ( $\times 10^6/\text{л}$ )	Тромбоциттер саны ( $\times 10^6/\text{л}$ )	Гемцитабин стандартты дозасының пайызы (%)
>1000 және	>100000	100
500-1000 немесе	50000-100000	75
<500 немесе	<50000	Енгізуді кейінге шегеру*

\* Уақытша тоқтатылған емдеу гранулоциттердің абсолютті саны, кем дегенде, 500-ге ( $\times 10^6/\text{л}$ ) жеткен, ал тромбоциттер саны 50000-ға ( $\times 10^6/\text{л}$ ) жеткен кезге дейін басталған цикл ішінде жаңғыртылмайды.

Сүт безінің обырында паклитакселмен біріктірілімде енгізілген Гемцитабин-Келун-Казфарм дозалануын өзгерту		
Гранулоциттердің абсолютті саны ( $\times 10^6/\text{л}$ )	Тромбоциттер саны ( $\times 10^6/\text{л}$ )	Гемцитабин стандартты дозасының пайызы (%)
$\geq 1200$ және	>75.000	100
1000 – 1200 немесе	50.000-75.000	75
700 – 1.000 және	$\geq 50.000$	50
<700 немесе	<50000	Енгізуді кейінге қалдыру*

\* Уақытша тоқтатылған емдеу басталған курс ішінде жаңғыртылмайды. Гранулоциттердің абсолютті саны, кем дегенде, 1500-ға ( $\times 10^6/\text{л}$ ) жететін, ал тромбоциттер саны 100.000-ға ( $\times 10^6/\text{л}$ ) жететін келесі курстың 1-ші күнінен емдеу жаңғыртылады.

Аналық бездер обырында карбоплатинмен біріктірілімде енгізілген Гемцитабин-Келун-Казфарм дозалануын өзгерту		
Гранулоциттердің абсолютті саны ( $\times 10^6/\text{л}$ )	Тромбоциттер саны ( $\times 10^6/\text{л}$ )	Гемцитабин стандартты дозасының пайызы (%)
>1500 және	$\geq 100000$	100
1000-1500 немесе	75000-100000	50
<1000 немесе	<75000	Енгізуді кейінге шегеру*

\* Уақытша тоқтатылған емдеу басталған курс ішінде жаңғыртылмайды. Гранулоциттердің абсолютті саны, кем дегенде, 1500-ға ( $\times 10^6/\text{л}$ ) жететін, ал тромбоциттер саны 100.000-ға ( $\times 10^6/\text{л}$ ) жететін келесі курстың 1-ші күнінен емдеу жаңғыртылады.

*Гематологиялық уыттануға орай барлық көрсетілімдер үшін кейінгі курстарда дозалануын өзгерту*

Гемцитабин-Келун-Казфарм дозасы гематологиялық уыттанудың келесі белгілері болғанда курстың бастапқы старттық дозасының 75% дейін азайтылуы тиіс:

- 5 күннен көп уақыт гранулоциттердің абсолютті саны  $< 500 \times 10^6/\text{л}$
- 3 күннен көп уақыт гранулоциттердің абсолютті саны  $< 100 \times 10^6/\text{л}$
- Фебрильді нейтропения
- Тромбоциттер  $< 25.000 \times 10^6/\text{л}$
- Емдеу курсы басталуының уыттанумен байланысты бір аптадан артық кідіруі

### ***Пациенттердің ерекше топтары***

*Бүйрек немесе бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Гемцитабин-Келун-Казфармды бауыр немесе бүйрек функциясы төмендеген пациенттерде препаратты пациенттердің осы санатында қолдану жөніндегі клиникалық зерттеулерден жеткілікті деректер болмауына орай сақтықпен қолдану керек.

*Егде жастағы пациенттер (65 жасан асқан)*

Егде жастағы пациенттерде Гемцитабин-Келун-Казфарм дозасын түзету қажеттілігін болжауға мүмкіндік беретін, барлық пациенттерге ұсынылатын нұсқасынан басқа деректер жоқ.

*Балалар және жасөспірімдер (18 жасқа толмаған)*

Пациенттердің осы қауымындағы препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігі жөніндегі ақпарат жеткіліксіз болғандықтан, Гемцитабин-Келун-Казфармды 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерге тағайындау ұсынылмайды.

### ***Енгізу тәсілі***

Инфузия кезінде Гемцитабиннің жағымдылығы жақсы және амбулаторлы енгізуге болады. Экстравазация жағдайында инфузияны бірден тоқтатып, басқа қан тамырын пайдаланумен жаңғыртқан жөн. Препаратты енгізуден кейін пациент қадағалауда болуы тиіс.

*Инфузия үшін ерітіндіні дайындауға арналған нұсқаулар*

Еріткіш ретінде тек қана консерванттарсыз натрий хлоридінің 0,9% ерітіндісі пайдаланылады. Гемцитабин-Келун-Казфармның ең жоғарғы концентрациясы 40 мг/мл-ден асып кетпеуі керек. Гемцитабинді 40 мг/мл-ден асып кететін

концентрацияларға дейін сұйылту оның толық ерімеуіне әкелуі мүмкін, бұған жол бермеген жөн.

Препарат ерітіндісін дайындау үшін құтыға инъекцияға арналған натрий хлоридінің 0.9% ерітіндісінің қажетті көлемін баяу енгізеді (төмендегі кестеде көрсетілгенінен аз емес мөлшерде) және ішіндегісі толық еріп кеткенше құтыны мұқият сілкиді. Алынған ерітінді мөлдір болуы тиіс.

Бастапқы мөлшері	Инъекцияға арналған натрий хлориді (0.9%) ерітіндісінің бастапқы көлемі	Сұйылтудан кейінгі көлемі	Соңғы концентрациясы
200 мг	5 мл	5,26 мл	38 мг/мл
1000 мг	25 мл	26,3 мл	38 мг/мл

Дәрілік препараттың тиісті мөлшерін әрі қарай инъекцияға арналған натрий хлориді ерітіндісімен (0,9%) 30 минуттық вена ішіне енгізілетін инфузияға жеткілікті мөлшерде сұйылтуға болады.

Парентеральді енгізу алдында дайындалған ерітіндіні механикалық қоспаларының бар-жоғы мен түсінің өзгерісі тұрғысынан көзбен шолып тексеру қажет.

Пайдаланылмаған ерітінді цитоуытты дәрілік препараттармен қауіпсіз жұмыс істеу жөніндегі нұсқауға сәйкес жойылуы тиіс.

*Цитоуытты дәрілік препараттармен жұмыс істеу кезіндегі алдын-ала сақтандыру шаралары*

Цитоуытты дәрілік препараттарды дайындау және олармен жұмыс істеу кезінде тиісті сақтану шараларын қадағалау керек. Цитоуытты заттар инъекциясы үшін ерітінділер дайындауды пайдаланылған препараттар туралы білімдері бар үйретілген білікті мамандар атқаруы тиіс. Осы емшара арнайы тағайындалған аймақта жүргізілуі тиіс. Көзді қорғауға арналған тиісті заттарды, бір реттік қолғаптарды, бетті қорғайтын бетпердені және бір реттік алжапқышты қолдану керек. Дәрілік препараттың көзге кездейсоқ түсіп кетуін болдырмайтын сақтандыру шараларын қадағалау қажет. Көзге байқаусызда тиіп кеткен жағдайда мол мөлшерлі сумен мұқият жуып-шаю қажет. Кез келген қалдықтар және пайдаланылмаған препарат жергілікті талаптарға сай жойылуы тиіс.

### **Жағымсыз әсерлері**

Гемцитабинмен ем кезінде ең жиі кездесетін жағымсыз реакцияларға құсумен бірге немесе онсыз жүрек айну; бауыр трансаминазалары (АСТ/АЛТ) мен сілтілік фосфатаза (шамамен 60% пациенттерде тіркелген) белсенділігінің артуы; протеинурия мен гематурия (50% пациенттерде); енгізу (10-40% жағдай) (осы реакциялардың ең көп жиілігі өкпе обырымен науқастарда білінеді); терінің аллергиялық (25% пациенттерде), соның ішінде қышынумен қатар жүретін (10% пациенттерде) бөртулері жатады.

Жағымсыз реакциялардың жиілігі мен ауырлығы дозаға, инфузия жылдамдығына және препаратты енгізу арасындағы аралықтарға байланысты. Дозаны төмендету тромбоциттер, лейкоциттер және гранулоциттер санының төмендеуі сияқты құбылыстар дамыған кезде қажет болады.

Бірлі-жарым жағдайлардан жиірек кездескен жағымсыз реакциялары келесі градацияға сәйкес тізбеленген: өте жиі ( $\geq 1/10$ ); жиі ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); жиі емес ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); сирек ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ); өте сирек ( $< 1/10000$ ).

### ***Клиникалық зерттеулердің деректері бойынша***

#### ***Қан түзу жүйесі және лимфа жүйесі тарапынан бұзылыстар***

##### ***Өте жиі***

- лейкопения (3-ші дәрежелі нейтропения 19,3 %; 4-ші дәрежелі 6 %)
- миелосупрессия, әдетте жеңіл немесе орташа дәрежеде болады және негізінен гранулоциттер мөлшерінің өзгеруімен білінеді
- тромбоцитопения
- анемия

##### ***Жиі***

- фебрильді нейтропения

##### ***Өте сирек***

- тромбоцитоз

#### ***Иммундық жүйе тарапынан бұзылыстар***

##### ***Өте сирек***

- анафилактоидты реакциялар

#### ***Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылыстар***

##### ***Жиі***

- анорексия

#### ***Жүйке жүйесі тарапынан бұзылыстар***

##### ***Жиі***

- бас ауыруы
- ұйқысыздық
- ұйқышылдық

##### ***Сирек***

- мидағы қан айналымның бұзылуы

##### ***Өте сирек***

- қайтымды артқы энцефалопатия синдромы (ҚАЭС)

#### ***Жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан бұзылыстар***

##### ***Жиі емес***

- аритмия, көбінесе суправентрикулярлы
- жүрек жеткіліксіздігі

##### ***Сирек***

- миокард инфарктісі

#### ***Тамыр жүйесі тарапынан бұзылыстар***

##### ***Сирек***

- шеткері васкулиттің және гангренаның клиникалық белгілері
- гипотония

##### ***Өте сирек***

- капиллярлар өткізгіштігінің жоғарылау синдромы

#### ***Тыныс алу жүйесі тарапынан бұзылыстар***

##### ***Өте жиі***

- Ентігу – әдетте жеңіл дәрежеде, емдеусіз тез басылады

##### ***Жиі***



- жөтел
- ринит

*Жиі емес*

- интерстициальді пневмония
- бронх түйілуі - әдетте жеңіл дәрежеде және өтпелі сипатта, бірақ парентеральді емдеуді қажет етуі мүмкін

*Сирек*

- өкпенің ісінуі
- жедел респираторлық дистресс-синдром

***Ас қорыту жүйесі тарапынан бұзылыстар***

*Өте жиі*

- жүрек айну
- құсу

*Жиі*

- диарея
- стоматит ауыз қуысының шырышты қабығының ойық жаралары
- іш қату

*Өте сирек*

- ишемиялық колит

***Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылыстар***

*Өте жиі*

"бауыр" трансаминазалары (АСТ, АЛТ) және сілтілік фосфатаза белсенділігінің жоғарылауы

*Жиі*

- билирубин концентрациясының жоғарылауы

*Жиі емес*

- ауыр дәрежедегі гепатоуыттылық, өліммен аяқталған бауыр жеткіліксіздігін қоса

*Сирек*

- гамма-глутамилтрансфераза белсенділігінің жоғарылауы

***Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылыстар***

*Өте жиі*

- терінің қышынумен қатар жүретін аллергиялық бөртпелері,
- алопеция

*Жиі*

- терінің қышынуы
- қатты тершеңдік

*Сирек*

- тері тарапынан ауыр дәрежедегі реакциялар, десквамацияны және буллезді бөртпелерді қоса
- ойық жаралану
- күлдіреуіктер мен ойық жаралардың түзілуі
- терінің қабыршақтануы

*Өте сирек*

- уытты эпидермалық некролиз
- Стивенс-Джонсон синдромы

***Қаңқа-бұлшықет тарапынан бұзылыстар***

### *Сирек*

- арқаның ауыруы
- миалгия

### **Несеп-жыныс жүйесі тарапынан бұзылыстар**

#### *Өте жиі*

- гематурия
- жеңіл дәрежедегі протеинурия

#### *Жиі емес*

- бүйрек жеткіліксіздігі
- гемолиздік уремиялық синдром

### **Басқалары**

#### *Өте жиі*

- грипп тәрізді синдром (ең жиі симптомдары дене температурасының көтерілуі, бас ауыру, астения, қалтырау, миалгия, анорексия болып табылады. Сондай-ақ жөтел, ринит, дімкәстік, терлеу туралы хабарланды)
- шеткері ісінулер, оның ішінде беттің ісінуі, әдетте емдеуді тоқтатқаннан кейін қайтымды

#### *Жиі*

- дене температурасының көтерілуі
- астения
- қалтырау

### *Сирек*

- енгізген жердегі реакциялар
- сәулемен емдеудің уыттылығы
- сәуле күйіктерінің қайта белсенділенуі

### *Сүт безінің обыры кезіндегі біріктірілген ем*

Гемцитабинді паклитакселмен біріктірілімде қолдану кезінде 3-ші немесе 4-дәрежедегі гематологиялық уыттанудың, әсіресе, нейтропенияның жиілігі арта түседі. Алайда, аталған жағымсыз реакциялар санының көбеюі инфекциялық аурулар немесе геморрагиялық асқынулар жиілігінің артуымен байланысты емес. Гемцитабинді паклитакселмен біріктірілімде қолдану кезінде қажу және фебрильді нейтропения жиірек байқалады. Қажу анемиямен байланысты емес және емдеудің бірінші циклінен соң басылады.

Ауырлығы 3 және 4 дәрежедегі жағымсыз құбылыстар Паклитаксел салыстырмалы гемцитабин + паклитаксел				
	Пациенттер саны (%)			
	Паклитаксел (259 пациент)		Гемцитабин + паклитаксел (262 пациент)	
	3 дәреже	4 дәреже	3 дәреже	4 дәреже
<b>Зертханалық көрсеткіштер</b>				
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)*
<b>Зертханалық емес көрсеткіштер</b>				
Фебрильді	3 (1,2)	0	12(4,6)	1 (0,4)

нейтропения				
Қажу	3 (1,2)	1 (0,4)	15(5,7)	2 (0,8)
Диарея	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Қозғалыс нейропатиясы	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Сенсорлы нейропатия	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

\* Ұзақтығы 7 күннен көпке созылатын 4 дәрежедегі нейтропения біріктірілген ем тобындағы пациенттердің 12,6%-да және паклитакселмен емдеу тобындағы пациенттердің 0,5%-да байқалды.

#### Қуық обыры кезінде біріктірілген ем

Ауырлығы 3 және 4 дәрежедегі жағымсыз құбылыстар МВДЦ салыстырмалы гемцитабин + цисплатин				
	Пациенттер саны (%)			
	МВДЦ (метотрексат, винорелбин, доксорубицин және цисплатин) (196 пациент)		Гемцитабин + цисплатин (200 пациент)	
	3 дәреже	4 дәреже	3 дәреже	4 дәреже
<b>Зертханалық көрсеткіштер</b>				
Анемия	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Тромбоцит опения	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
<b>Зертханалық емес көрсеткіштер</b>				
Жүрек айну және құсу	37 (19)	3(2)	44 (22)	1 (0,4)
Диарея	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Инфекция- лар	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Стоматит	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

#### Аналық бездер обыры кезінде біріктірілген ем

Ауырлығы 3 және 4 дәрежедегі жағымсыз құбылыстар Карбоплатин салыстырмалы гемцитабин + карбоплатин				
	Пациенттер саны (%)			
	Карбоплатин (174 пациент)		Гемцитабин + карбоплатин (175 пациент)	
	3 дәреже	4 дәреже	3 дәреже	4 дәреже
<b>Зертханалық көрсеткіштер</b>				
Анемия	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Нейтропен ия	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Тромбоцит опения	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)

Зертханалық емес көрсеткіштер				
Қан кету	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Фебрильді нейропатия	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Нейропени ясыз инфекция	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Сенсорлы нейропатияның жиілігі біріктіріп емдеу тобында да карбоплатинмен монотерапия тобынан жоғары болды.

### Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затқа немесе препараттың басқа компоненттеріне жоғары сезімталдық
- жүктілік және лактация кезеңі
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер

### Сақтықпен

Бауыр және/немесе бүйрек функциясының бұзылуында, сүйек кеміктік қан түзілудің бәсеңдеуінде (соның ішінде, қатарлас сәулелі немесе химиялық ем аясында), вирустық, зендік немесе бактериялық тектегі жедел инфекциялық ауруларда.

### Дәрілермен өзара әрекеттесуі

*Гемцитабиннің өзара әрекеттесуіне арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ.*

*Сәулемен емдеу:*

Бір мезгілде қолдану (бірге немесе 7 күннен аз аралықпен) уыттылықты арттырады, ол гемцитабин дозасын, гемцитабинді енгізу жиілігін, сәулелі ем дозасын, сәулемен емдеуді жоспарлау техникасын, сәулеленген тін типі мен көлемін қамтитын көптеген әртүрлі факторларға байланысты болады.

Кейінгі сәулемен емдеу (> 7 күндік аралықпен қолданылатын), егер қайта сәулелендіру жүргізілген жағдайлардан басқа, сәулеленуге дейінгі немесе одан кейінгі 7 күннен артық аралықпен жүргізілсе, гемцитабин уыттылығының артуына әкелмейді. Гемцитабин енгізуді сәулемен емнің жедел асқынулары жоғалған соң немесе, кем дегенде, сәулеленуден кейін бір апта өткенде бастауға болады. Нысана-тіндердің радиациялық зақымдануы (эзофагит, колит, пневмонит) біріктірілген емде де, кейінгі сәулемен емдеуде де дамуы мүмкін.

*Басқалары*

Өліммен аяқталуы мүмкін жүйелі аурулар қаупі салдарынан, әсіресе, иммуносупрессиясы бар пациенттерде сары қызбаның тірі вакциналарын және басқа да тірі вакциналарды бірге қолдану ұсынылмайды.

### Айрықша нұсқаулар

Гемцитабин-Келун-Казфарм препаратымен емдеуді ісікке қарсы препараттармен емдеу тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен ғана жүргізуге болады.

Препаратпен жұмыс істегенде цитоуытты препараттармен жұмыс істеу кезіндегі жалпы қауіпсіздік ережелерін қадағалау қажет.

Инфузия ұзақтығын және препарат енгізу жиілігін ұлғайту уыттылықтың артуына алып келеді.

#### *Гематологиялық уыттылық*

Гемцитабин-Келун-Казфарм сүйек кемігінің белсенділігін бәсеңдетуі мүмкін, бұл лейкопения, тромбоцитопения және анемия түрінде көрініс береді.

Гемцитабин-Келун-Казфарм алатын пациенттер әрбір дозаны енгізер алдында тромбоциттер, лейкоциттер және гранулоциттер санын тексеруден өткізілуі тиіс. Препараттың әсерінен сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі анықталған жағдайда дозалық ем режимін тоқтата тұру немесе модификациялау керек. Сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі қысқа мерзімді сипатта болады, әдетте, дозаны азайтуды талап етпейді және емдеуді тоқтатуға сирек алып келеді.

Гемцитабин енгізуді тоқтатудан кейін шеткері қан көрсеткіштерінің нашарлауы жалғаса беруі мүмкін. Сүйек кемігінің функциясы әлсіреген пациенттерді емдеуді ерекше сақтықпен бастаған дұрыс. Басқа цитоуытты препараттарды қолдану жағдайындағы сияқты, гемцитабинді химиялық емнің басқа түрлерімен біріктірілімде пайдаланғанда сүйек кемігі функциясының жинақтала бәсеңдеу қаупін ескерген жөн.

#### *Бауыр және бүйрек жеткіліксіздігі*

Пациенттердің осы қауымында препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігі бойынша ақпарат жеткіліксіз болғандықтан, Гемцитабин-Келун-Казфармды бүйрек пен бауыр функциясы бұзылған пациенттерді емдегенде ерекше сақтықпен қолдану керек.

Гемцитабин-Келун-Казфармды бауырдағы қатарлас метастаздары немесе гепатиті, анамнездегі алкоголизмі немесе бауыр циррозы бар пациенттерде қолдану бауыр функциясы бұзылуының өршуіне әкелуі мүмкін.

Бүйрек және бауыр функцияларының зертханалық көрсеткіштеріне мезгіл-мезгіл баға беріп отыру керек (вирусологиялық тесттерді қоса).

#### *Қатар жүретін сәулелік ем*

Қатар жүретін сәулелік ем (гемцитабинді енгізумен бір мезгілде немесе емдеу басталардан 7 күннен аз уақыт ішінде) сәулелік реакциялардың даму қаупін арттырады.

#### *Тірі вакциналар*

Сары қызбаға қарсы вакцинаны және басқа әлсіреген тірі вакциналарды гемцитабинмен емдеу кезінде қолдану ұсынылмайды.

#### *Қайтымды артқы энцефалопатия синдромы*

Гемцитабинді монотерапия ретінде немесе біріктірілген химиялық ем құрамында алған пациенттерде потенциалды күрделі зардаптары бар қайтымды артқы энцефалопатия синдромы (ҚАЭС) байқалды.

ҚАЭС бар пациенттердің көпшілігінде гемцитабинді қолдану аясында артериялық қысымның күрт жоғарлауы және құрысулар туралы хабарланды, алайда бұл синдром бас ауыруы, летаргия, сананың шатасуы және соқырлық түрінде де білінуі мүмкін. Диагноз магниттік-резонанстық томография (МРТ) арқылы сенімді түрде расталады. ҚАЭС әдетте тиісті емдік шараларды жүргізген жағдайда қайтымды. Егер ем кезінде ҚАЭС дамыса, гемцитабинді

қолдануды толық тоқтату және демеуші ем жүргізу, соның ішінде артериялық қысымды бақылау, сондай-ақ құрысуға қарсы ем жүргізу қажет.

#### *Жүрек-қантамыр жүйесі*

Гемцитабин қабылдаудан болатын жүрек және/немесе тамыр бұзылуларының даму қаупіне орай, анамнезінде жүрек-қантамыр аурулары бар пациенттерді емдеу ерекше сақтықпен жүргізілуі тиіс.

#### *Капиллярлардың жоғары өткізгіштік синдромы*

Гемцитабинді монотерапияда немесе басқа да химиялық ем препараттарымен біріктіріп алған пациенттерде капиллярлардың жоғары өткізгіштік синдромының (ҚЖӨС) дамуы хабарланды. Бұл синдром ерте диагностикаланған және тиісті ем тағайындалған жағдайда емдеуге келеді, бірақ өліммен аяқталған жағдайлар хабарланған. Бұл жай-күй тамырлардың өткізгіштігі жоғарылауымен және тамырішілік сұйықтық пен ақуыздардың интерстициальді кеңістікке өтуімен сипатталады. Клиникалық симптомдарына жайылған ісіну, денеге салмақ қосу, гипоальбуминемия, ауыр гипотония, жедел бүйрек жеткіліксіздігі және өкпе ісінуі жатады. Капиллярлардың жоғары өткізгіштік синдромы дамыған жағдайда гемцитабинмен емдеуді тоқтатып, симптоматикалық емдеуді бастау қажет. Емнің кешірек циклдарында туындайтын капиллярлардың жоғары өткізгіштік синдромы, әдебиет деректері бойынша ересектердің респираторлық дистресс-синдромымен байланысты болуы мүмкін.

#### *Өкпе аурулары*

Гемцитабинмен емдеу аясында өкпенің, кейбір жағдайларда, ауыр (өкпенің ісінуі, интерстициальді пневмонит немесе ересектердегі респираторлық дистресс-синдром (ЕРДС) сияқты) асқынуларының дамуы мүмкін. Осындай асқынулар дамығанда гемцитабинмен емді тоқтату керек. Симптоматикалық емді дер мезгілінде жүргізу пациенттердің жай-күйінің жақсаруына ықпал етуі мүмкін.

#### *Бүйрек аурулары*

Гемцитабин қабылдайтын пациенттерде өмірге потенциалды қатер төндіретін жағдай болып табылатын гемолиздік уремиялық синдром (ГУС) сирек жағдайларда дамиды. Микроангиопатиялық гемолиздік анемияның тромбоцитопениямен қатарлас гемоглобин деңгейінің екпінді құлдырауы, билирубин деңгейінің, сарысулық креатининнің, қандағы азот мочевинасының немесе ЛДГ жоғарылауы сияқты алғашқы белгілері білінгенде гемцитабин енгізу тоқтатылуы тиіс. Жедел бүйрек жеткіліксіздігінің дамуын болдырмау үшін емдеуді тоқтату жеткіліксіз болуы ықтимал, сондықтан мұндай жағдайларда диализ жүргізу талап етілуі мүмкін.

#### *Фертильділігі*

Фертильділікке қатысты зерттеулерде гемцитабин еркек тышқандарда гипосперматогенезді тудырды. Сондықтан гемцитабин қабылдайтын ерлерге емделу кезінде және ем аяқталған соң 6 ай бойы сенімді контрацептивтік әдістерді пайдалануға кеңес беріледі. Гемцитабин қолданудан болған фертильділіктің жоғалуы мүмкіндігіне байланысты, емдеуді бастамас бұрын шәуһетті криоконсервациялау мүмкіндігін де қарастыру керек.

#### *Жүктілік*

Гемцитабин жүктілік кезінде қолданылмайды. Гемцитабин-Келун-Казфарммен емделу кезеңінде әйелдердің жүкті болып қалуына болмайды. Жүкті болған жағдайда бұл жөнінде емдеуші дәрігерге дереу ескерту қажет.

#### *Емшекпен қоректендіру*

Гемцитабиннің емшек сүтіне өтуі белгісіз, сондықтан сәбиге теріс әсерінің болуы мүмкін екенін жоққа шығаруға болмайды. Гемцитабин-Келун-Казфарм енгізілген кезеңде бала емізу тоқтатылуы тиіс.

#### *Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері*

Гемцитабиннің автокөлік құралдарын және басқа механизмдерді басқару қабілетіне ықпал етуіне зерттеулер жүргізілмеген. Дегенмен гемцитабиннің, әсіресе, алкогольмен бірге тұтынғанда айқындылығы әлсізден орташа дәрежеге дейін ұйқышылдық туғызуы мүмкін екені белгілі. Пациенттер ұйқышылдықты сезінетін жағдайларда механизмдерді басқарудан сақтандыру керек.

#### **Артық дозалануы**

Гемцитабин-Келун-Казфармге арналған антидот белгісіз. Клиникалық рұқсат етілген уыттылығы екі апта сайын 30 минут бойы вена ішіне 5700 мг/м<sup>2</sup> дейін жеткізілген бір реттік дозалар енгізілгенде байқалды. Артық дозаланудан күдіктенген жағдайда науқас, қан формуласын есептеуді қоса, тұрақты дәрігерлік бақылауда болуы тиіс. Қажет болса, науқасқа симптоматикалық ем жүргізіледі.

#### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

200 немесе 1000 мг препараттан (белсенді затқа шаққанда) көк түсті алып-салмалы пластмасса қақпағы бар алюминий қалпақшаның көмегімен бекітілген резеңке тығыны бар I типті түссіз шыныдан жасалған құтыға құйылған.

I құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Картон қорапшаларды медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады.

#### **Сақтау шарттары**

Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде 25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Дайындалған ерітіндіні жарықтан қорғалған жерде 25°С-ден аспайтын температурада 24 сағаттан асырмай сақтау керек.

Мұздатып қатыруға болмайды.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

#### **Сақтау мерзімі**

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

#### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**Өндіруші/қаптаушы**

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек а.

**Тіркеу куәлігінің иесі**

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан

*Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы:*

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек а., тел/факс: 8 (727) 312-14-01

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