«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2026 ж. «30» қаңтар
№ N092226, N092227
бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)

Саудалық атауы
Гемцитабин-Келун-Казфарм

Халықаралық патенттелмеген атауы
Гемцитабин

Дәрілік түрі, дозасы
Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 200 мг және 1000 мг

Фармакотерапиялық тобы
Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар.
Антинеопластикалық препараттар. Антиметаболиттер. Пиримидин аналогтары. Гемцитабин.
АТХ коды L01BC05

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 адъювантты және/немесе

адъювантты емес емнен кейін операция жасалмайтын жергілікті қайталанған немесе метастазды *сүт безі обырында* паклитакселмен біріктірілген ем құрамында

Қолданудың басталуына дейінгі қажетті мәліметтер тізбесі

Қолдануға болмайтын жағдайлар

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

Қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Цитоуытты дәрілік препараттарды дайындау және қолдану кезінде тиісті сақтық шараларын сақтау керек. Цитоуытты заттарды инъекцияға арналған ерітінділерді дайындауды пайдаланылатын препараттар туралы білімі бар оқытылған білікті персонал жүргізуі тиіс. Бұл процедура арнайы арналған аймақта өткізілуі тиіс. Көзге арналған тиісті қорғаныш құралдарын, бір рет қолданылатын қолғаптарды, бетті қорғауға арналған масканы және бір рет қолданылатын алжапқышты қолдану керек. Дәрілік препараттың көзге кездейсоқ түсуін болдырмау үшін сақтық шараларын сақтау қажет. Күтпеген контаминация жағдайында көзді тез арада судың мол мөлшерімен мұқият жуу қажет. Кез келген қалдықтар мен пайдаланылмаған препарат жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялануы тиіс.

Басқа дәрілік препараттармен 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.

Арнайы сақтандырулар

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 санына 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 потенциальді 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 интерстициялық 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, интерстициялық 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 потенциальді 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.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар

Дозалау режимі

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

Ұсынылатын дозалануы

Қуық обыры

Гемцитабин дозасы 1000 мг/м^2 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^2 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 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 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 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 75-100 мг/м^2 дозада пайдаланылады.

Сүт безінің обыры

Паклитаксел 175 мг/м^2 дозада 21 күндік курстың 1-ші күні 3 сағат бойы вена ішіне тамшылатып енгізіледі. Гемцитабин 1250 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-ден (х 10^6/л) төмен болмауы тиіс.

Аналық бездер обыры

Карбоплатинмен біріктірілімде қолданғанда Гемцитабинді әр 21 күндік курстың 1-ші және 8-ші күндерінде 1000 мг/м^2 дозада 30 минут бойы вена ішіне инфузия түрінде енгізу ұсынылады. Карбоплатин гемцитабиннен кейін курстың 1-ші күні 4 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 (х 10^6/л) төмен емес гранулоциттердің және 100000-нан (х 10^6/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 (х10^6/л)	Тромбоциттер саны (х10^6/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 (х 10^6/л) жеткен, ал тромбоциттер саны 50000-ға (х 10^6/л) жеткен кезге дейін басталған цикл ішінде жаңғыртылмайды.*

Сүт безінің обырында паклитакселмен біріктірілімде енгізілген Гемцитабин-Келун-Казфарм дозалануын өзгерту		
Гранулоциттердің абсолютті саны (х10^6/л)	Тромбоциттер саны (х10^6/л)	Гемцитабин стандартты дозасының пайызы (%)
≥1200 және	>75.000	100
1000 – 1200 немесе	50.000-75.000	75
700 – 1.000 және	≥50.000	50
<700 немесе	<50000	Енгізуді кейінге қалдыру*

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

Аналық бездер обырында карбоплатинмен біріктірілімде енгізілген Гемцитабин-Келун-Казфарм дозалануын өзгерту		
Гранулоциттердің абсолютті саны (х10^6/л)	Тромбоциттер саны (х10^6/л)	Гемцитабин стандартты дозасының пайызы (%)
>1500 және	≥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 (х 10^6/л) жететін, ал тромбоциттер саны 100.000-ға (х 10^6/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 стартық дозасының 75% дейін азайтылуы тиіс:

- 5 күннен көп уақыт гранулоциттердің абсолютті саны < 500х10^6/л
- 3 күннен көп уақыт гранулоциттердің абсолютті саны < 100х10^6/л
- Фебрильді нейтропения
- Тромбоциттер <25.000 х 10^6/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 жастан 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.

Қолдану 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.

Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет болатын шаралар

Гемцитабин-Келун-Казфармге арналған антидот белгісіз. Клиникалық рұқсат етілген уыттылығы екі апта сайын 30 минут бойы вена ішіне 5700 мг/м^2 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.

Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медициналық қызметкерге кеңес алу үшін жүгіну бойынша ұсынымдар

Препаратты қолдану кезінде қандай да бір қосымша сұрақтар туындаған жағдайда емдеуші дәрігермен кеңесіңіз.

ДП стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда қабылдау керек шаралар

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); ентігу (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 (≥ 1/10); жиі (≥ 1/100- < 1/10); жиі емес (≥1/1000- <1/100); сирек (≥ 1/10000- <1/1000); өте сирек (<1/10000).

Қан түзу жүйесі және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар

Өте жиі

лейкопения (3-ші дәрежедегі нейтропения 19,3 %; 4-ші дәрежедегі 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 бұзылулар

Өте сирек

анафилактоидты реакциялар

Инфекциялар мен инвазиялар
Өте жиі
инфекциялық асқынулар
Белгісіз
сепсис
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар
Жиі
анорексия
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар
Жиі
бас ауыруы
ұйқысыздық
ұйқышылдық
Сирек
мидағы қан айналымның бұзылуы
Өте сирек
қайтымды артқы энцефалопатия синдромы (ҚАЭС)
Жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан бұзылулар
Жиі емес
аритмия, көбінесе суправентрикулярлы
жүрек жеткіліксіздігі
Сирек
миокард инфарктісі
Тамыр жүйесі тарапынан бұзылулар
Сирек
шеткері васкулиттің және гангренаның клиникалық белгілері
гипотония
Өте сирек
капиллярлар өткізгіштігінің жоғарылау синдромы
Тыныс алу жүйесі тарапынан бұзылулар
Өте жиі
ентігу – әдетте жеңіл дәрежеде, емдеусіз тез басылады
Жиі
жөтел
ринит
Жиі емес
интерстициялық 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 бұзылулар
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 бұзылулар
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 тері асты тіндері тарапынан бұзылулар
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 бұзылулар
Сирек
арқаның ауыруы
миалгия
Несеп-жыныс жүйесі тарапынан бұзылулар
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

Тіркеуден кейінгі қолдану деректері бойынша

Тамыр жүйесі тарапынан бұзылулар

Өте сирек

- тромбоздық микроангиопатия

Тері және тері асты тіндері жағынан бұзылулар

Белгісіз

- Жалған целлюлит

Сүт безі 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
Зертханалық көрсеткіштер				
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)*
Зертханалық емес көрсеткіштер				

Фебрильді нейтропения	3 (1,2)	0	12(4,6)	1 (0,4)
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
Зертханалық көрсеткіштер				
Анемия	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Тромбоцитопения	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Зертханалық емес көрсеткіштер				
Жүрек айну және құсу	37 (19)	3(2)	44 (22)	1 (0,4)
Диарея	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Инфекциялар	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
Зертханалық көрсеткіштер				
Анемия	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Нейтропения	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
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)
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)
Нейропениясыз инфекция	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

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

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындағанда медициналық қызметкерге, фармацевтикалық қызметкерге немесе, дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға болатын жағымсыз реакциялар (әсерлер) жөніндегі ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласу керек

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК
http://www.ndda.kz

Қосымша мәліметтер

Дәрілік препарат 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.

Сыртқы түрінің иісінің, дәмінің сипаттамасы

Ақ немесе ақ дерлік түсті лиофилизат.

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.

1 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 мерзімі
2 жыл
Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

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!

Дәріханалардан босатылу шарттары
Рецепт арқылы

Өндіруші туралы мәліметтер
«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек а. 1147, тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы
«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек а. 1147, тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Қазақстан Республикасының аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасы бойынша шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың қауіпсіздігін тіркеуден кейінгі бақылауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электрондық пошта).
«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы, № 1147, тел/факс: № 1147, тел/факс: +7 771 588 72 17 , e-mail: kelun_farmakonadzor@mail.ru

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества
и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «30» января 2026г.
№ N092226, N092227

Инструкция по медицинскому применению
Лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование
Гемцитабин-Келун-Казфарм

Международное непатентованное название
Гемцитабин

Лекарственная форма, дозировка
Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 200 мг и 1000 мг

Фармакотерапевтическая группа
Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Антинеопластические препараты. Антиметаболиты. Пиримидиновые аналоги. Гемцитабин.
Код АТХ L01BC05

Показания к применению
- местно распространенный или метастатический *рак мочевого пузыря* в комбинации с цисплатином
- местно распространенная или метастатическая *аденокарцинома поджелудочной железы*
- местно распространенный 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 неоадъювантной и/или адъювантной терапии с включением антрациклинов при отсутствии противопоказаний к их назначению.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

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

Необходимые меры предосторожности при применении

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.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

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.

Специальные предупреждения

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-синдром 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.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

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

Рекомендуемые дозировки

Рак мочевого пузыря

Доза гемцитабина составляет 1000 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 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 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 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 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 75-100 мг/м^2 один раз каждые 3 недели.

Рак молочной железы

Паклитаксел вводится в дозе 175 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 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 (х 10^6/л).

Рак яичников

При применении в комбинации с карбоплатином рекомендуется вводить гемцитабина в дозе 1000 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 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 (х 10^6/л) и тромбоцитов не ниже 100000 (х 10^6/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 (x10^6/л)		Количество тромбоцитов (x10^6/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 (х 10^6/л), а количество тромбоцитов достигнет 50000 (х 10^6/л).*

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

** Приостановленное лечение не возобновляется в течение начатого курса. Лечение возобновляется с 1 дня следующего курса, когда абсолютное количество гранулоцитов достигнет, по меньшей мере, 1500 (х 10^6/л), а количество тромбоцитов достигнет 100.000 (х 10^6/л).*

Изменение дозировки Гемцитабин-Келун-Казфарм, вводимого в комбинации с карбоплатином, при раке яичников			
Абсолютное количество гранулоцитов (x10^6/л)		Количество тромбоцитов (x10^6/л)	Процент от стандартной дозы гемцитабина (%)
>1500	и	≥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 (х 10^6/л), а количество тромбоцитов достигнет 100.000 (х 10^6/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 < $500x10^6$/л в течение более 5 дней
- Абсолютное количество гранулоцитов < $100x10^6$/л в течение более 3 дней
- Фебрильная нейтропения
- Тромбоциты <25.000 x 10^6/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 применения

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	Объем после разведения	Конечная концентрация

	хлорида (0.9%) для инъекций		
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, которые необходимо принять в случае передозировки

Антидот для Гемцитабин-Келун-Казфарм неизвестен. Клинически допустимая токсичность наблюдалась при введении однократных доз вплоть до 5700 мг/м^2 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.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

При возникновении каких-либо дополнительных вопросов по применению данного препарата проконсультируйтесь со своим лечащим врачом.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

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 (≥1/10),

часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1 /10000).

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

Инфекции и инвазии

Очень часто

- инфекционные осложнения

Неизвестно

- сепсис

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
броихоспазм - 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
По данным пострегистрационного применения
Нарушения со стороны сосудистой системы
Очень редко
- тромботическая микроангиопатия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
Неизвестно
- Псевдоцеллюлит
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, доксорубицин 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)
Нейтропения	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
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)
Нелабораторные показатели				
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 нейропении	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.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов
РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан
http://www.ndda.kz

Дополнительные сведения
Состав лекарственного препарата
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 внешнего вида, запаха, вкуса
Лиофилизат белого или почти белого цвета.

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.

Срок хранения
2 года
Не применять по истечении срока годности

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!

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Сведения о производителе
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан,
Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек, 1147,
тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Держатель регистрационного удостоверения
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан,
Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек, 1147,
тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) 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), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек, № 1147, тел/факс: +7 771 588 72 17 , e-mail: kelun_farmakonadzor@mail.ru