ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЕМЦИТАБІН «ЕБЕВЕ»

(GEMCITABIN «EBEWE»)

Склад:

діюча речовина: гемцитабін;

1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 40 мг гемцитабіну (у формі гемцитабіну гідрохлориду);

допоміжні речовини: кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або світло-жовтого кольору розчин.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину. Код АТХ L01B C05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Гемцитабін проявляє значну цитотоксичну дію на різні клітинні культури пухлин миші та людини. Дія гемцитабіну залежить від фази клітинного циклу, препарат у першу чергу знищує клітини, в яких відбувається синтез ДНК (S-фаза) та в певних умовах блокує перехід з G1-фази у S-фазу клітинного циклу. Цитотоксичний ефект гемцитабіну *in vitro* залежить від його концентрації та тривалості впливу.

Гемцитабін (dFdC), який є антиметаболітом піримідину, піддається метаболічному перетворенню на внутрішньоклітинному рівні з участю нуклеозидкінази з утворенням активного нуклеозиддифосфату (dFdCDP) та нуклеозидтрифосфату (dFdCTP). Цитотоксичний вплив гемцитабіну зумовлений інгібуванням синтезу ДНК внаслідок подвійного механізму дії метаболітів dFdCDP та dFdCTP. По-перше, dFdCDP пригнічує рибонуклеотидредуктазу, яка є єдиним ферментом – каталізатором реакції утворення дезоксинуклеозидтрифосфатів (dCTP), необхідних для синтезу ДНК. Внаслідок інгібування цього ферменту метаболітом dFdCDP відбувається зниження концентрацій

дезоксинуклеозидів загалом і dCTP зокрема. По-друге, dFdCTP конкурує з dCTP за включення у ланцюг ДНК (самопотенціювання).

Так само у невеликих кількостях гемцитабін також може вбудовуватись у ланцюг РНК. Таким чином, зниження внутрішньоклітинної концентрації dCTP сприяє активнішому включенню dFdCTP у ДНК. ДНК-полімераза епсилон не здатна до виведення вбудованого гемцитабіну та репарації зростаючого ланцюга ДНК. Після вбудовування ДНК гемцитабіну в зростаючий ланцюг ДНК включається ще один нуклеотид. Після цього подальший синтез ДНК повністю блокується (маскований обрив ланцюга). Після включення у ДНК гемцитабін індукує процеси запрограмованої загибелі клітин, відомої як апоптоз.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні характеристики гемцитабіну визначали за даними 353 пацієнтів, включених до 7 досліджень, а саме – 121 жінки та 232 чоловіків віком від 29 до 79 років. Приблизно 45 % із цих пацієнтів отримували терапію у зв'язку з недрібноклітинним раком легенів та 35 % – у зв'язку з раком підшлункової залози. При введенні гемцитабіну дозами від 500 до 2592 мг/м^2 поверхні тіла шляхом внутрішньовенних інфузій тривалістю від 0,4 до 1,2 години були визначені такі фармакокінетичні характеристики.

Максимальна концентрація гемцитабіну у плазмі крові (досягалась протягом 5 хвилин після закінчення інфузії) становила від 3,2 до 45,5 мкг/мл. При введенні дозою 1000 мг/м^2 поверхні тіла шляхом 30-хвилинних внутрішньовенних інфузій концентрація початкової сполуки у плазмі крові перевищувала 5 мкг/мл протягом приблизно 30 хвилин після закінчення інфузії та понад 0,4 мкг/мл ще протягом години.

Розподіл.

Об'єм розподілу гемцитабіну в центральному відділі становив 12,4 л/м^2 для жінок та 17,5 л/м^2 для чоловіків (індивідуальне коливання показників становить 91,9 %). Об'єм розподілу гемцитабіну у периферичному відділі становив 47,4 л/м^2. Об'єм розподілу гемцитабіну у периферичному відділі не залежить від статі.

Зв'язування гемцитабіну з білками плазми крові є незначним.

Тривалість періоду напіввиведення коливається від 42 до 94 хвилин, залежно від віку та статі пацієнта. При дотриманні рекомендованого режиму дозування повне напіввиведення гемцитабіну відбувається протягом 5-11 годин після початку інфузії. При введенні 1 раз на тиждень гемцитабін не накопичується в організмі.

Метаболічне перетворення.

Гемцитабін піддається швидкому метаболічному перетворенню з участю цитидиндезамінази у печінці, нирках, крові та інших тканинах. Внаслідок внутрішньоклітинного метаболічного перетворення гемцитабіну утворюється гемцитабіну моно-, ди- та трифосфат (dFdCMP, dFdCDP і dFdCTP), з яких активними метаболітами вважаються dFdCDP і dFdCTP. Ці внутрішньоклітинні метаболіти

гемцитабіну не були виявлені у плазмі крові або сечі. Головний метаболіт гемцитабіну, 2’-дезокси-2’,2’-дифторуридин (dFdU), не є активним і виявляється у плазмі крові та сечі.

Виведення.

Показники системного виведення гемцитабіну коливаються від 29,2 до 92,2 л/год/м^2 залежно від статі та віку пацієнта (індивідуальне коливання показників становить 52,2 %). Показники виведення препарату з організму жінок є приблизно на 25 % нижчими, ніж з організму чоловіків. Показник виведення гемцитабіну знижується з віком як у жінок, так і в чоловіків, хоча виведення залишається швидким. При введенні гемцитабіну рекомендованою дозою 1000 мг/м^2 поверхні тіла шляхом 30-хвилинних внутрішньовенних інфузій знижені показники виведення препарату як у жінок, так і чоловіків не є підставою для зниження дози гемцитабіну.

Виведення із сечею: менше 10 % введеного препарату виводиться із сечею в незміненому вигляді.

Показники ниркового кліренсу коливаються від 2 до 7 л/год/м^2.

Протягом тижня після введення гемцитабіну з організму виводиться від 92 % до 98 % введеної дози, 99 % – із сечею, переважно у формі dFdU, і 1 % введеної дози виводиться з калом.

Кінетика dFdCTP.

Цей метаболіт виявляється у мононуклеарних клітинах периферичної крові, отже, наведена нижче інформація стосується саме цих клітин. При введенні гемцитабіну дозами від 35 до 350 мг/м^2 поверхні тіла шляхом 30-хвилинних внутрішньовенних інфузій рівноважна внутрішньоклітинна концентрація dFdCTP пропорційно зростає з 0,4 до 5 мкг/мл. При концентрації гемцитабіну у плазмі крові понад 5 мкг/мл концентрація dFdCTP у мононуклеарних клітинах не збільшується, що свідчить про насичуваність цих клітин.

Термінальний період напіввиведення dFdCTP становить 0,7-12 годин.

Кінетика dFdU.

Максимальна концентрація dFdU у плазмі крові (досягається через 3-15 хвилин після закінчення 30-хвилинної інфузії дозою 1000 мг/м^2 поверхні тіла) становить 28-52 мкг/мл.

Мінімальна концентрація dFdU у плазмі крові при введенні гемцитабіну 1 раз на тиждень становить 0,07-1,12 мкг/мл без очевидного накопичення.

Процес зниження концентрації dFdU у плазмі крові має трифазний характер, середня тривалість періоду напіввиведення у термінальній фазі становить 65 годин (діапазон — 33-84 години).

Утворення dFdU з початкової сполуки: 91-98 %.

Середній об’єм розподілу dFdU у центральному відділі – 18 л/м^2 (діапазон − 11-22 л/м^2).

Середній об’єм розподілу dFdU при динамічній рівновазі (V_{SS}) – 150 л/м^2 (діапазон − 96-228 л/м^2).

Тканинний розподіл – екстенсивний.

Середній кліренс dFdU – 2,5 л/год/м^2 (діапазон 1-4 л/год/м^2).

Виведення із сечею – повне.

Комбінована терапія гемцитабіном та паклітакселом.

При комбінованому застосуванні гемцитабіну і паклітакселу фармакокінетичні характеристики обох препаратів не змінюються.

Комбінована терапія гемцитабіном та карбоплатином.

При комбінованому застосуванні гемцитабіну і карбоплатину фармакокінетичні характеристики обох препаратів не змінюються.

Порушення функції нирок.

Ниркова недостатність легкого або помірного ступеня тяжкості (рівень гломерулярної фільтрації − від 30 до 80 мл/хв) не завдає стійкого, вірогідного впливу на фармакокінетичні характеристики гемцитабіну.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак жовчних протоків. Гемцитабін показаний для лікування хворих на рак жовчних протоків.

Рак сечового міхура. Гемцитабін «Ебеве» у комбінації з цисплатином показаний для лікування хворих на локально рецидивуючий або метастатичний рак сечового міхура.

Рак молочної залози. Гемцитабін «Ебеве» у комбінації з паклітакселом показаний для лікування хворих на неоперабельний, локально рецидивуючий або метастатичний рак молочної залози після попередньої ад’ювантної/неоад’ювантної хіміотерапії. Перед хіміотерапією призначати антрациклін, якщо немає протипоказань.

Рак легенів недрібноклітинний. Гемцитабін «Ебеве» у комбінації з цисплатином показаний як препарат першої лінії для лікування пацієнтів з локально прогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легень. Гемцитабін «Ебеве» як монотерапія показаний для лікування пацієнтів літнього віку та пацієнтів із другим функціональним статусом.

Рак яєчників. Гемцитабін «Ебеве» у комбінації з карбоплатином показаний для лікування пацієнтів з локально прогресуючою або метастатичною епітеліальною карциномою яєчників. Гемцитабін «Ебеве» показаний для лікування пацієнтів з рецидивом епітеліальної карциноми яєчників після періоду ремісії, що становив не менше 6 місяців, після попередньої терапії у першій лінії препаратами платини.

Рак підшлункової залози. Гемцитабін «Ебеве» показаний для лікування пацієнтів з локально прогресуючими або метастатичними аденокарциномами підшлункової залози.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Період годування груддю.

Особливі заходи безпеки.

При приготуванні або утилізації розчину для інфузій необхідно дотримуватися загальних правил безпеки при роботі з речовинами цитотоксичної дії. Готувати розчин для інфузій слід в ізольованому боксі або витяжній шафі для роботи з препаратами цитостатичної дії. При цьому необхідно користуватися захисним одягом (халатом, рукавичками, маскою, захисними окулярами).

При потраплянні розчину препарату в очі можливе їх серйозне подразнення. У такому випадку очі необхідно негайно ретельно промити водою. Якщо подразнення не минає, слід звернутися за медичною допомогою. При потраплянні розчину препарату на шкіру його слід ретельно змити водою.

Невикористані залишки препарату, а також всі інструменти та матеріали, використані при приготуванні розчинів для інфузій та для введення гемцитабіну, слід знищувати з дотриманням вимог затвердженої процедури утилізації відходів цитотоксичних речовин, а також вимог місцевого законодавства стосовно утилізації небезпечних відходів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Специфічних досліджень взаємодії не проводили.

Радіотерапія.

Супутня радіотерапія (разом або ≤ 7 днів після). Токсичність, спричинена терапією різними методами, залежить від багатьох факторів, включаючи дозу гемцитабіну, частоту інфузій, дозу радіації, використовувану техніку, зону та обсяг опромінювання.

Доклінічні та клінічні дослідження показали, що гемцитабін має радіосенсибілізуючу активність. У ході одного випробування, де гемцитабін у дозі 1000 мг/м^2 вводили протягом періоду до 6 тижнів разом із терапевтичним опромінюванням грудної клітки пацієнтам з недрібноклітинним раком легенів, спостерігалася значна токсичність у вигляді тяжкого і потенційно загрозливого для життя пацієнта мукозиту, зокрема у вигляді езофагіту та пневмоніту, особливо у пацієнтів, для лікування яких застосовували радіотерапію у великих дозах (медіана лікування обсягом 4,795 см^3). У ході наступних досліджень було запропоновано, що доцільно вводити гемцитабін у нижчих дозах із супутньою радіотерапією із очікуваною токсичністю, як було зроблено в ході дослідження II фази недрібноклітинного раку легень, де опромінювання грудної клітки в дозі 66 Gy застосовували разом із введенням гемцитабіну (600 мг/м^2 4 рази) та цисплатину (80 мг/м^2 2 рази) упродовж 6 тижнів. Оптимальний режим безпечного застосування гемцитабіну з терапевтичними дозами опромінення ще не визначений для всіх типів пухлин.

Несупутня радіотерапія (> 7 днів). Аналіз даних не виявив підвищення токсичності при застосуванні гемцитабіну понад 7 днів до або після опромінення, крім випадків прояву «радіаційної пам'яті». Дані показують, що застосування гемцитабіну можна починати після того, як гострі ефекти опромінення минають щонайменше через тиждень після радіотерапії.

Повідомляли про ушкодження тканин опромінених зон після радіотерапії (наприклад езофагіти, коліти та пневмоніти) при застосуванні як із супутнім, так і з несупутнім призначенням гемцитабіну.

Інші.

Сумісне застосування живих ослаблених вакцин, у тому числі вакцини проти жовтої гарячки, не рекомендується через ризик виникнення системного, можливо, летального захворювання, зокрема у пацієнтів з імуносупресією.

Особливості застосування.

Лікування гемцитабіном має здійснюватися під наглядом лікаря-онколога.

При збільшенні тривалості інфузій і частоти введення гемцитабіну токсична дія препарату посилюється.

Гемцитабін «Ебеве», концентрат для розчину для інфузій необхідно розводити перед використанням. Рекомендується вводити розчин у великі вени, щоб уникнути пошкодження кровоносних судин та запобігти підшкірним крововиливам.

Гематологічна токсичність.

Гемцитабін може послаблювати функцію кісткового мозку, що проявляється лейкоцитопенією, тромбоцитопенією та анемією.

Пацієнтам, які одержують гемцитабін, перед кожною дозою необхідно перевіряти кількість тромбоцитів, лейкоцитів і гранулоцитів. Доза гемцитабіну може зменшуватись або можна відкласти введення дози у разі виявлення пригнічення кісткового мозку (мієлосупресії). У той же час мієлосупресія є короткотривалою та найчастіше не призводить до зменшення дози або припинення терапії.

Кількість периферичних клітин крові може знижуватися і після припинення терапії гемцитабіном. У пацієнтів із порушеною функцією кісткового мозку необхідно з обережністю призначати лікування. Як і при лікуванні іншими цитотоксичними агентами, необхідно зважати на ризик виникнення кумулятивного пригнічення кісткового мозку у випадку призначення гемцитабіну з іншими препаратами для хіміотерапії.

Печінкова недостатність. Препарат з обережністю призначати пацієнтам з печінковою і нирковою недостатністю, оскільки в ході клінічних досліджень одержано недостатньо даних, щоб рекомендувати точні дози для таких пацієнтів. Введення гемцитабіну при метастазах у печінці, при гепатиті та алкоголізмі в анамнезі, а також при цирозі печінки може призвести до збільшення печінкової недостатності. Періодично слід проводити лабораторну оцінку ниркових та печінкових показників (включаючи вірусологічні дослідження).

Супутня радіотерапія.

У ході супутньої радіотерапії (разом або ≤ 7 днів після) повідомляли про токсичність.

Живі вакцини.

Не рекомендується застосування вакцини проти жовтої гарячки та інших живих ослаблених вакцин пацієнтам, які отримують лікування гемцитабіном.

Синдром зворотної задньої енцефалопатії.

Повідомляли про випадки розвитку синдрому зворотної задньої енцефалопатії (PRES) із потенційно тяжкими наслідками у пацієнтів, які отримували лікування гемцитабіном у якості монотерапії або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами. У більшості пацієнтів, які отримували гемцитабін та у яких повідомляли про випадки синдрому зворотної задньої енцефалопатії (PRES), спостерігалися гостра гіпертензія та епілептичні напади, також у пацієнтів могли бути і інші симптоми, такі як головний біль, летаргія, сплутаність свідомості та втрата зору.

Вищевказаний стан (синдром) діагностують за допомогою магнітно-резонансної терапії (МРТ). Синдром зворотної задньої енцефалопатії (PRES) є зворотнім станом за умови застосування належних заходів підтримуючої терапії. Якщо синдром зворотної задньої енцефалопатії (PRES) розвивається у ході терапії гемцитабіном, слід припинити терапію та розпочати проведення підтримуючих заходів, зокрема здійснення контролю артеріального тиску, протисудомна терапія.

Серцево-судинна система.

Через ризик розвитку серцевих або судинних порушень, пов’язаних із застосуванням гемцитабіну, особливу увагу слід приділяти при призначенні гемцитабіну пацієнтами із

серцево-судинними захворюваннями в анамнезі.

Синдром «капілярного просочування».

Повідомляли про синдром «капілярного просочування» у пацієнтів, які отримували гемцитабін при монотерапії або при комбінованому застосуванні з іншими препаратами для хіміотерапії. При умові завчасного виявлення та застосування відповідної терапії синдром «капілярного просочування» зазвичай піддається лікуванню, але повідомляли і про летальні наслідки. Цей стан виникає через підвищену системну судинну проникність, при якій рідина та протеїни з внутрішньосудинного простору просочуються в інтерстицій. Повідомляли про наступні клінічні ознаки: генералізований набряк, збільшення маси тіла, гіпоальбумінемія, тяжка форма гіпотензії, гостра ниркова недостатність, набряк легенів. Введення препарату потрібно припинити при появі перших ознак синдрому «капілярного просочування» та застосувати відповідну терапію. Синдром «капілярного просочування» може з'явитися на пізніх циклах, його зазвичай пов'язують із дистрес-синдромом у дорослих.

Респіраторна система.

Повідомляли про вплив на легені, інколи дуже сильний (такий як набряк легенів, інтерстиціальний пневмоніт або респіраторний дистрес синдром дорослих (РДСД)). Якщо такі явища розвиваються, слід подумати про припинення лікування гемцитабіном. Поліпшити стан можна, завчасно вживши заходів симптоматичної терапії.

Видільна та сечостатева система.

Гемолітико-уремічний синдром (ГУС).

Клінічні дані, пов'язані з гемолітико-уремічним синдромом (ГУС), рідко відзначались у постмаркетингових даних у пацієнтів, які отримували гемцитабін. Гемолітико-уремічний синдром (ГУС) потенційно небезпечний для життя. Введення препарату потрібно припинити при появі перших ознак будь-якого доказу мікроангіопатичної гемолітичної анемії, наприклад, при швидкому зниженні вмісту гемоглобіну з супровідною тромбоцитопенією, підвищенні рівня білірубіну сироватки крові, креатиніну сироватки крові, сечовини крові або лактатдегідрогенази. Ниркова недостатність може не бути оборотною навіть у разі припинення терапії, і може з'явитися потреба в діалізі.

Є інформація про те, що супутні лікарські засоби, які застосовувалися з гемцитабіном, зокрема інші хіміотерапевтичні засоби, могли сприяти виникненню дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) / тромботичної мікроангіопатії (ТМА). До того ж пацієнти, які отримували гемцитабін, мали тромботичний ризик як наслідок основного захворювання — ракового новоутворення. Однак у деяких випадках після припинення застосування гемцитабіну спостерігається клінічне покращення, тому лікарі вважають причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням гемцитабіну та ДВЗ/ТМА можливим. Попри те, що ДВЗ/ТМА, спричинені гемцитабіном, виникають рідко, медичні працівники повинні пам'ятайте про ці небезпечні для життя ускладнення.

Канцерогенез. Довготривалі дослідження на тваринах не виявили карциногенетичного потенціалу гемцитабіну.

Мутагенез. У біологічному випробовуванні *in vivo* гемцитабін завдавав цитогенетичних змін. При вивченні впливу на лімфому миші (L51778Y) *in vitro* гемцитабін спричиняв пряму мутацію.

Не можна використовувати розчин з видимими часточками.

При лікуванні гемцитабіном спостерігались тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), включаючи синдром Стівенса – Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), які можуть становити загрозу для життя або призвести до летального наслідку. Пацієнти повинні бути проінформовані про ознаки та симптоми шкірних побічних реакцій та перебувати під ретельним наглядом щодо їх виникнення. При появі ознак і симптомів, що вказують на ці реакції, гемцитабін слід негайно відмінити.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки дітородного віку / контрацепція у чоловіків і жінок

Через генотоксичний потенціал гемцитабіну жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування гемцитабіном і протягом 6 місяців після припинення лікування.

Чоловікам слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції та не зачати дитину під час лікування гемцитабіном та протягом 3 місяців після припинення лікування.

Вагітність. Немає адекватних даних щодо застосування гемцитабіну вагітним. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Враховуючи результати досліджень на тваринах та механізм дії, не слід застосовувати гемцитабін у період вагітності, крім випадків очевидної необхідності. Необхідно рекомендувати жінкам не вагітніти в ході лікування гемцитабіном та повідомляти лікаря про те, що вони завагітніли під час застосування гемцитабіну.

Годування груддю. Невідомо, чи проникає гемцитабін у грудне молоко і не виключено появу побічних реакцій у немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні. Тому слід припинити годування груддю впродовж лікування гемцитабіном.

Фертильність. У ході досліджень фертильності гемцитабін спричиняв у мишей-самців гіпосперматогенез. Таким чином, чоловікам, які отримують лікування гемцитабіном, не рекомендується планувати народження дітей у ході та впродовж 3 місяців після терапії. Зважаючи на можливість втрати фертильності внаслідок терапії гемцитабіном, чоловікам рекомендується вжити заходів щодо зберігання сперми перед початком лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу гемцитабіну на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводили. Однак відомо, що гемцитабін може спричиняти легку або помірну сонливість, особливо у комбінації з алкоголем. Тому пацієнтам рекомендується утримуватися від керування автотранспортом або роботи з механізмами, поки вони не переконаються у відсутності у них сонливості.

Спосіб застосування та дози.

Терапію із застосуванням гемцитабіну призначає винятково лікар-онколог, який має достатню кваліфікацію для проведення протипухлинної хіміотерапії.

Рак сечового міхура.

Комбіноване застосування. Дорослі. Рекомендується доза Гемцитабіну «Ебеве» 1000 мг/м^2, вводити шляхом внутрішньовенної 30-хвилинної інфузії. Цю дозу слід давати у перший, восьмий і п'ятнадцятий дні кожного 28-денного циклу у комбінації з цисплатином. Цисплатин дається рекомендованою дозою 70 мг/м^2 у перший день після Гемцитабіну «Ебеве» або в другий день кожного 28-денного циклу. Потім цей 4-тижневий цикл повторювати. Зменшення дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу можна застосовувати залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

Рак підшлункової залози.

Рекомендована доза Гемцитабіну «Ебеве» становить 1000 мг/м^2, вводити шляхом внутрішньовенного введення протягом 30 хвилин 1 раз на тиждень протягом 7 тижнів, після чого тижнева перерва. Наступні цикли складаються зі щотижневих інфузій протягом 3 тижнів поспіль з перервою кожного четвертого тижня. Зменшення дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу може відбуватися залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

Рак легенів недрібноклітинний.

Монотерапія. Пацієнти літнього віку. Рекомендована доза становить 1000 мг/м^2, вводити шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії 1 раз на тиждень протягом трьох тижнів, після чого однотижнева перерва. Чотиритижневий цикл повторювати. Зменшення дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу можна проводити залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

Комбіноване застосування. Дорослі. Рекомендована доза становить 1250 мг/м^2 поверхні тіла, вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин у перший та восьмий дні кожного
21-денного циклу. Дозу препарату можна зменшувати з кожним циклом або протягом якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає хворий. Цисплатин вводити рекомендованою дозою 75-100 мг/ м^2 1 раз на 3 тижні циклу.

Рак молочної залози.

Комбіноване застосування. Дорослі. Гемцитабін «Ебеве» у комбінації з паклітакселом рекомендовано вводити у такому режимі: паклітаксел (175 мг/м^2) вводити у перший день

протягом 3-годинної внутрішньовенної інфузії, після нього вводити гемцитабін (1250 мг/м^2) протягом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії у перший і восьмий дні кожного 21-денного циклу. Дозу препарату можна зменшувати з кожним циклом або протягом якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якою зазнає хворий. Перед першим введенням комбінації гемцитабіну та паклітакселу у пацієнтів має бути абсолютна кількість гранулоцитів щонайменше 1,500 (×10^6/л).

Рак яєчників.

Комбіноване застосування. Дорослі. Гемцитабін «Ебеве» у комбінації з карбоплатином рекомендовано вводити у дозах: гемцитабін 1000 мг/м^2 шляхом 30-хвилинного внутрішньовенного вливання у перший та восьмий дні 21-денного циклу. У перший день циклу після Гемцитабіну «Ебеве» вводити карбоплатин у дозі, що забезпечує AUC 4 мг/мл*хв. Дозу препарату можна зменшувати з кожним циклом або протягом якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає хворий.

Рак жовчних протоків.

Монотерапія. Дорослі. Рекомендована доза Гемцитабіну «Ебеве» – 1000 мг/м^2, вводити внутрішньовенно протягом 30 хвилин. Інфузію проводити 1 раз на тиждень 3 тижні поспіль, потім

1 тиждень перерва. Цей чотиритижневий цикл повторювати. Зменшення дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу може відбуватися залежно від величини токсичності, якої зазнає пацієнт.

Комбіноване застосування. Дорослі. Гемцитабін «Ебеве» у комбінації з цисплатином: рекомендується застосовувати цисплатин 70 мг/м^2 у 1-й день циклу шляхом внутрішньовенної інфузії, далі вводити Гемцитабін «Ебеве» у дозі 1250 мг/м^2. Гемцитабін «Ебеве» вводити в 1-й та 8-й дні кожного 21-денного циклу шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії. Цей 3-тижневий цикл повторюється. Зменшення дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу можна застосовувати залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

Контроль токсичності, індивідуальний підбір дози, методи припинення лікування.

Модифікація дози пов'язана із негематологічною токсичністю.

Для виявлення негематологічної токсичності необхідно здійснювати періодичне об'єктивне обстеження та перевірку функцій нирок і печінки. Зменшення дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу можна проводити залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

Загалом при виявленні негематологічної токсичності значного ступеня (Ступінь III або IV), крім нудоти або блювання, дозу Гемцитабіну «Ебеве» можна зменшувати або можна відкласти введення дози при наявності гематологічної токсичності відповідно до насупної градації. (Поки токсичність не буде скоригована, від лікування слід утриматися).

Модифікація дози, пов'язана з гематологічною токсичністю.

На початку циклу лікування.

У пацієнтів, які застосовують Гемцитабін «Ебеве» , перед кожною дозою слід перевіряти кількість тромбоцитів, лейкоцитів і гранулоцитів. Абсолютна кількість гранулоцитів перед початком циклу повинна становити не менше 1500 ($\times 10^6$/л), а тромбоцитів – 100000 ($\times 10^6$/л).

Протягом циклу лікування.

У разі необхідності дозу Гемцитабіну «Ебеве» можна зменшувати або можна відкласти введення дози при наявності гематологічної токсичності відповідно до такої градації:

Модифікація дози Гемцитабіну «Ебеве» протягом циклу лікування за показаннями: рак сечового міхура, недрібноклітинний рак легенів, рак підшлункової залози при монотерапії або при комбінованому застосуванні			
Абсолютна кількість гранулоцитів ($\times 10^6$/л)		Кількість тромбоцитів ($x10^6$/л)	Відсоток повної дози
> 1000 500-1000 < 500	та чи чи	> 100000 50000-100000 < 50000	100 75 відкласти введення дози*

*Від введення дози протягом циклу слід утриматися, поки абсолютна кількість гранулоцитів не досягне значення не менше 500 ($\times 10^6$/л), а тромбоцитів – 50000 ($\times 10^6$/л).

Модифікація дози Гемцитабіну «Ебеве» протягом циклу лікування за показаннями: рак молочної залози при комбінованому застосуванні з паклітакселом			
Абсолютна кількість гранулоцитів ($\times 10^6$/л)		Кількість тромбоцитів ($\times 10^6$/л)	Відсоток повної дози
> 1200 1000-1200 700-1000 < 700	та чи та чи	> 75000 50000-75000 ≥ 50000 < 50000	100 75 50 відкласти введення дози*

*Введення дози не буде відновлено протягом циклу. Лікування буде розпочато з першого дня наступного циклу, як тільки абсолютна кількість гранулоцитів досягне значення не < 1500 ($\times 10^6$/л), а тромбоцитів – 100000 ($\times 10^6$/л).

Модифікація дози Гемцитабіну «Ебеве» впродовж циклу лікування за показаннями: рак яєчників при комбінованому застосуванні з карбоплатином			
Абсолютна кількість гранулоцитів ($\times 10^6$/л)		Кількість тромбоцитів ($\times 10^6$/л)	Відсоток повної дози
> 1500 1000- 1500 < 1000	та чи чи	≥ 100000 75000-100000 < 75000	100 50 відкласти введення дози*

*Введення дози не буде відновлено протягом циклу. Лікування буде розпочато з

першого дня наступного циклу, як тільки абсолютна кількість гранулоцитів досягне значення не менше
1500 ($\times 10^6$/л), а тромбоцитів – 100000 ($\times 10^6$/л).

Модифікація дози, пов'язана із гематологічною токсичністю протягом наступних циклів, для усіх показань.

Дозу Гемцитабіну «Ебеве» необхідно зменшити до 75 % від повної дози, що вводилась на початку лікування, у випадку наступних проявів гематологічної токсичності:

Абсолютна кількість гранулоцитів < 500×10^6/л протягом понад 5 діб.

Абсолютна кількість гранулоцитів < 100×10^6/л протягом понад 3 діб.

Фебрильна нейтропенія.

Кількість тромбоцитів < $25\ 000\times 10^6$/л.

Відкладення циклу у зв'язку з проявами токсичності більше ніж на 1 тиждень.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з печінковою і нирковою недостатністю. Препарат з обережністю призначати пацієнтам із печінковою і нирковою недостатністю, оскільки в ході клінічних досліджень одержано недостатньо даних, щоб рекомендувати точні дози для таких пацієнтів.

Пацієнти літнього віку (˃ 65 років). Препарат добре переноситься пацієнтами віком від 65 років. Немає підстав вважати, що необхідні коригування дози пацієнтам літнього віку, крім тих, які вже рекомендовані для всіх пацієнтів.

Метод застосування.

Препарат слід розводити перед застосуванням. Для введення препарату рекомендовано обирати великі судини для запобігання ушкодження судин та екстравазації.

Необхідну кількість розчину слід помістити в інфузійний мішок або пляшку, дотримуючись вимог стерильності. Препарат застосовувати в отриманій концентрації або після подальшого розведення 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози. Розчин ретельно перемішувати, акуратно похитуючи мішок або пляшку.

Гемцитабін «Ебеве» добре переноситься протягом проведення інфузії і його можна вводити при амбулаторному лікуванні. У випадку виникнення гематоми необхідно негайно зупинити введення інфузії та продовжити введення в іншу судину. Необхідно ретельно контролювати стан пацієнта після проведення інфузії.

Діти.

Гемцитабін не рекомендується призначати дітям через недостатню інформацію щодо

безпеки та ефективності лікування препаратом цієї групи пацієнтів.

Передозування.

Відомого антидоту на випадок передозування гемцитабіну немає.

Клінічно допустима токсичність спостерігалася при призначенні дози до 5700 мг/м^2 шляхом

30-хвилинної внутрішньовенної інфузії кожні 2 тижні.

У випадку підозри на передозування необхідно здійснювати контроль стану пацієнта, проводити відповідні аналізи крові, у разі необхідності призначати симптоматичну терапію.

Побічні реакції.

Найпоширенішими небажаними реакціями, пов'язаними з лікуванням гемцитабіном, є нудота та блювання, підвищення активності печінкових трансаміназ (АСТ/АЛТ) і лужної фосфатази (приблизно у 60 % пацієнтів); протеїнурія і гематурія (приблизно у 50 % пацієнтів); ядуха
(у 10-40 % пацієнтів, найчастіше у хворих на рак легенів); алергічні шкірні реакції (приблизно у
25 % пацієнтів, зі свербежем – у 10 % пацієнтів).

Частота і тяжкість небажаних реакцій залежать від дози гемцитабіну, швидкості інфузії та інтервалів між введеннями. Дозолімітуючими небажаними реакціями є зниження кількості тромбоцитів, лейкоцитів і гранулоцитів.

При комбінованій хіміотерапії частота і тяжкість побічних ефектів зростає.

За частотою побічні реакції розподілені на такі категорії: дуже часті (≥1/10), часті (≥1/100, <1/10), нечасті (≥1/1000, <1/100), поодинокі (≥1/10000, <1/1000), рідкісні (<1/10000), частота невідома (частоту не можна встановити з наявних даних).

Інфекції та інвазії. *Часті:* інфекції. *Невідомо:* сепсис.

З боку системи крові та лімфатичної системи. *Дуже часті:* лейкопенія (нейтропенія

III ступеня у 19,3 % хворих; IV ступеня – у 6 % хворих). Зазвичай пригнічення функції кісткового мозку має ступінь від легкого до помірного та переважно впливає на кількість гранулоцитів. Тромбоцитопенія, анемія. *Часті:* фебрильна нейтропенія. *Рідкісні:* тромбоцитоз, тромботична мікроангіопатія, дисеміноване внутрішньосудинне згортання.

З боку імунної системи. *Рідкісні:* анафілактоїдні реакції.

З боку метаболізму. *Часті:* анорексія.

З боку нервової системи. *Часті:* головний біль, безсоння, сонливість. *Нечасті:* порушення мозкового кровообігу. *Поодинокі:* синдром зворотної задньої енцефалопатії.

З боку серцевої системи. *Нечасті:* аритмії (переважно суправентрикулярні аритмії), серцева недостатність. *Поодинокі:* інфаркт міокарда; клінічні прояви периферичного васкуліту та гангрени; артеріальна гіпотензія. *Рідкісні:* синдром «капілярного просочування».

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння. *Дуже часті:* ядуха (у більшості випадків легкої тяжкості, яка швидко минає без лікування). *Часті:* кашель, риніт. *Нечасті:* інтерстиціальний пневмоніт, бронхоспазм (зазвичай транзиторний і легкої тяжкості, проте в окремих випадках може бути необхідною парентеральна терапія). *Рідкісні:* набряк легенів, дистрес-синдром у дорослих.

З боку шлунково-кишкового тракту. *Дуже часті:* блювання, нудота. *Часті:* діарея, стоматит і виразки ротової порожнини, запор. *Рідкісні:* ішемічний коліт.

З боку гепатобіліарної системи. *Дуже часті:* підвищення активності печінкових трансаміназ (АСТ і АЛТ) та лужної фосфатази. *Часті:* підвищення рівня білірубіну. *Нечасті:* серйозні явища гепатотоксичності, включаючи порушення функцій нирок та летальні наслідки. *Поодинокі:* підвищення активності гамма-глутамілтрансферази (ГГТ).

З боку шкіри та підшкірних тканин. *Дуже часті:* алергічні шкірні висипання, часто зі свербежем, алопеція. *Часті:* шкірний свербіж, посилене потовиділення. *Поодинокі:* тяжкі шкірні реакції, включаючи десквамацію і бульозні висипання, виразки на шкірі, утворення везикул і уражень шкіри, лущення шкіри. *Рідкісні:* токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона. *Невідомо:* псевдоцелюліт, гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

З боку кістково-м'язової системи та м'яких тканин. *Часті:* біль у спині, міалгія.

З боку нирок та сечовидільної системи. *Дуже часті:* гематурія, протеїнурія легкого ступеня. *Нечасті:* ниркова недостатність, гемолітико-уремічний синдром.

Введення препарату потрібно припинити при появі перших ознак будь-якого доказу мікроангіопатичної гемолітичної анемії, наприклад при швидкому зниженні вмісту гемоглобіну із супровідною тромбоцитопенією, при підвищенні рівня білірубіну сироватки крові, креатиніну сироватки крові, сечовини крові або лактатдегідрогенази. Ниркова недостатність може не бути оборотною навіть у разі припинення терапії і може з' явитися потреба в діалізі.

Ефекти загального характеру та місцеві реакції. *Дуже часті:* грипоподібні симптоми (найчастіше спостерігаються підвищення температури тіла, головний біль, озноб, міалгія, астенія та анорексія; також повідомляли про кашель, риніт, нездужання, підвищене потовиділення і порушення сну); набряк/периферичний набряк, включаючи набряк обличчя (у більшості випадків набряки регресують після припинення лікування). *Часті:* підвищення температури тіла, астенія, озноб. *Поодинокі:* реакції у місці введення (переважно легкого ступеня тяжкості).

Травми, отруєння та ускладнення процедур. *Поодинокі:* повернення токсичних ефектів, спричинених променевою терапією.

Використання у комбінованій терапії при лікуванні раку молочної залози.

Зафіксовано частіше виникнення побічних реакцій III-IV ступеня тяжкості, зокрема нейтропенії, при використанні гемцитабіну у комбінації з паклітакселом. Однак підвищення частоти виникнення цих побічних реакцій не асоціюється з більш частими явищами інфекцій та геморагічних явищ. Втома та фебрильна нейтропенія частіше виникають при використанні гемцитабіну у комбінації з паклітакселом. Втома, не пов'язана з анемією, зазвичай зникає після першого циклу терапії.

Побічні явища III та IV ступеня при монотерапії паклітакселом порівняно з комбінованим застосуванням гемцитабіну з паклітакселом				
	Кількість пацієнтів (%)			
	Монотерапія паклітакселом (N=259)		Комбіноване застосування гемцитабіну з паклітакселом (N=262)	
	Ступінь III	Ступінь IV	Ступінь III	Ступінь IV
Лабораторні показники				
Анемія	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Тромбоцитопенія	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Нейтропенія	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Нелабораторні показники				
Фебрильна нейтропенія	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Слабкість	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Діарея	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Моторна нейропатія	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Сенсорна нейропатія	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

* Нейтропенія IV ступеня, яка тривала понад 7 днів, спостерігалась у 12,6 % пацієнтів при комбінованому застосуванні та у 5 % пацієнтів при застосуванні тільки паклітакселу.

Використання у комбінованій терапії при лікуванні раку сечового міхура.

Побічні реакції III-IV ступеня тяжкості, зокрема анемія, тромбоцитопенія, нудота та блювання, виникають частіше при застосуванні комбінації гемцитабіну та цисплатину, ніж при лікуванні за MVAC (метотрексат, вінбластин, доксорубіцин та цисплатин).

Побічні явища III та IV ступеня при застосуванні MBAK (метотрексат, вінбластин, доксорубіцин, цисплатин) порівняно з комбінованим застосуванням гемцитабіну з цисплатином				
	Кількість пацієнтів (%)			
	Комбінація MBAK (N=196)		Комбіноване застосування гемцитабіну з цисплатином (N=200)	
	Ступінь III	Ступінь IV	Ступінь III	Ступінь IV
Лабораторні показники				
Анемія	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Тромбоцитопенія	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Нелабораторні показники				
Нудота та блювання	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Діарея	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Інфекція	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Стоматит	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Використання у комбінованій терапії при лікуванні раку яєчників

При комбінуванні гемцитабіну з карбоплатином частіше відзначають побічні реакції III-IV ступеня тяжкості, зокрема анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, а також поодинокі випадки кровотеч та фебрильної нейтропенії, ніж при застосуванні тільки карбоплатину. Сенсорна нейропатія також спостерігалась частіше у пацієнтів з групи комбінованої терапії порівняно з пацієнтами з групи монотерапії (карбоплатин).

Побічні явища III та IV ступеня при монотерапії карбоплатином порівняно з комбінованим застосуванням гемцитабіну з карбоплатином				
	Кількість пацієнтів (%)			
	Карбоплатин (N=174)		Комбіноване застосування гемцитабіну з карбоплатином (N=175)	
	Ступінь III	Ступінь IV	Ступінь III	Ступінь IV
Лабораторні показники				
Анемія	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Нейтропенія	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Тромбоцитопенія	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Лейкопенія	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Нелабораторні показники				
Геморагія	0 (0)	0 (0)	3 (1,8)	0 (0)
Фебрильна нейтропенія	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Інфекція без нейтропенії	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)

Термін придатності.

Запечатаний флакон – 2 роки.

-

Дані щодо стабільності після першого відкриття флакона:

Хімічна та фізична стабільність була продемонстрована протягом 28 днів при температурі 2-8 °C та при кімнатній температурі (15-25 °C).

З мікробіологічної точки зору лікарський засіб слід вводити негайно. Якщо його не використати негайно, визначення тривалості періоду та умов зберігання покладається на відповідальність користувача; як правило, тривалість зберігання не повинна перевищувати 24 годин при температурі 2-8 °C, якщо відкриття флакону не було проведено в контрольованих та атестованих стерильних умовах.

Термін придатності після розведення:

Хімічна та фізична стабільність приготовленого розчину лікарського засобу шляхом розведення 5 % розчином глюкози або 0,9 % розчином натрію хлориду, була продемонстрована протягом 28 днів при температурі 2-8 °C та при кімнатній температурі.

З мікробіологічної точки зору лікарський засіб слід вводити негайно. Якщо його не використати негайно, визначення тривалості періоду та умов зберігання покладається на

відповідальність користувача; як правило, тривалість зберігання не повинна перевищувати 24 годин при температурі 2-8 °С, якщо приготування розчину не було проведено в контрольованих та атестованих стерильних умовах.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі 2-8 °С. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими речовинами, окрім 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози.

Упаковка.

По 5 мл (200 мг) або по 25 мл (1000 мг), або по 50 мл (2000 мг) у флаконі разом з інструкцією для медичного застосування, по 1 флакону в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ФАРЕВА Унтерах ГмбХ

або

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Мондзеєштрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзеє, Австрія

Мондзеєштрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзеє, Австрія