

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЕМЦИТАБІН МЕДАК

(GEMCITABIN MEDAC)

Склад:

діюча речовина: гемцитабін (у вигляді гемцитабіну гідрохлориду);

1 мл відновленого розчину для інфузій містить 38 мг гемцитабіну (у вигляді гемцитабіну гідрохлориду);

допоміжні речовини: манітол (Е 421), натрію ацетат тригідрат, кислота хлористоводнева, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Протипухлинні лікарські засоби. Структурні аналоги піримідину. Код АТХ L01B C05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цитотоксична активність у клітинних культурах.

Гемцитабін проявляє значну цитотоксичну дію на різні види людських клітин раку та культивовані мишачі клітини раку. Гемцитабін має клітинно-фазову специфічність, головним чином знищуючи клітини, що проходять фазу синтезу ДНК (S-фаза), а за певних умов блокує проходження клітин через межу фази G1/S. Цитотоксична дія гемцитабіну *in vitro* залежить від концентрації та часу.

Механізм дії.

Внутрішньоклітинний метаболізм та механізм дії.

Гемцитабін (dFdC) – піримідиновий антиметаболіт, який метаболізується внутрішньоклітинно під впливом нуклеозидкінази до активних дифосфатних (dFdCDP) і трифосфатних (dFdCTP) нуклеозидів. Виявляється, що цитотоксична дія гемцитабіну зумовлена інгібуванням синтезу ДНК двома активними метаболітами – дифосфатним і трифосфатним нуклеозидами. По-перше, дифосфатний нуклеозид інгібує рибонуклеотидредуктазу, що каталізує реакції, внаслідок яких утворюються дезоксинуклеозидтрифосфати (dCTP) для синтезу ДНК. Інгібування цього ферменту спричиняє зменшення концентрації дезоксинуклеозидів узагалі і, зокрема, концентрації дезоксинуклеозидтрифосфатів. По-друге, dFdCTP конкурують з dCTP при побудові ДНК (самопотенціювання).

Крім того, невелика кількість гемцитабіну може приєднуватись до РНК. Таким чином, зменшення внутрішньоклітинної концентрації dCTP посилює приєднання трифосфатних нуклеозидів до ланцюга ДНК. Іпсилон ДНК-полімерази неспроможні усунути гемцитабін і відновлювати ланцюги ДНК, що синтезуються. Після приєднання внутрішньоклітинних метаболітів гемцитабіну до ланцюгів ДНК, які синтезуються, долучається один додатковий нуклеотид, що призводить до повного інгібування подальшого синтезу ДНК (приховане закінчення ланцюга) і запрограмованої загибелі клітини, відомої як апоптоз.

Фармакокінетика.

Концентрації у плазмі крові основного компонента після введення дози концентрацією 1000 мг/м² упродовж 30 хвилин перевищували 5 мкг/мл через приблизно 30 хвилин після завершення інфузії та перевищували 0,4 мкг/мл ще через 1 годину.

Розподіл.

Об'єм розподілу в центральній камері становить 12,4 л/м² у жінок і 17,5 л/м² – у чоловіків (міжіндивідуальна варіабельність становить 91,9 %). Об'єм розподілу у периферичній камері становив 47,4 л/м² і не залежав від статі. Зв'язування з протеїнами плазми крові незначне і ним можна знехтувати.

Період напіввиведення.

Залежно від віку та статі період напіввиведення становить від 42 до 94 хвилин. При застосуванні препарату в рекомендованих дозах процес виведення гемцитабіну майже повністю завершується через 5-11 годин від початку введення інфузії. При застосуванні гемцитабіну 1 раз на тиждень препарат не акумулюється.

Метаболізм.

Гемцитабін швидко метаболізується цитидиндезаміназою у печінці, нирках, крові та в інших тканинах. Внаслідок внутрішньоклітинного метаболізму гемцитабіну утворюються гемцитабіну моно-, ди- і трифосфати (dFdCMP, dFdCDP і dFdCTP відповідно), при цьому активними метаболітами вважаються dFdCDP і dFdCTP. Ці внутрішньоклітинні метаболіти не виявляються у плазмі крові або сечі. Основний метаболіт 2'-дезоксидифторуридин (dFdU) – неактивний і виявляється у плазмі крові і сечі.

Виведення.

Системний кліренс варіюється у діапазоні від 29,2 л/год/м² до 92,2 л/год/м², залежно від віку і статі (міжіндивідуальна варіабельність становить 52,2 %). Кліренс у жінок приблизно на 25 % нижчий за такий показник у чоловіків. Незважаючи на швидкість кліренсу, він

знижується з віком у чоловіків і жінок. При застосуванні гемцитабіну в рекомендованій дозі 1000 мг/м² у вигляді інфузії протягом 30 хвилин нижчий кліренс у жінок і чоловіків не є приводом для зменшення дози гемцитабіну.

Виведення із сечею. Менше 10 % препарату виділяється в незмінному вигляді.

Нирковий кліренс становив 2-7 л/ч/м².

Упродовж тижня після введення препарату виводиться від 92 % до 98 % введеної дози, 99 % виводиться із сечею, в основному у вигляді dFdU і 1% від введеної дози виводиться з калом.

Комбінована терапія гемцитабіну з паклітакселом.

Комбінована терапія гемцитабіну з паклітакселом не впливає на фармакокінетику жодного з цих лікарських засобів.

Комбінована терапія гемцитабіну з карбоплатином.

Комбінована терапія гемцитабіну з карбоплатином не впливає на фармакокінетику гемцитабіну.

Порушення функцій нирок.

Ниркова недостатність помірного або середнього ступеня (швидкість клубочкової фільтрації від 30 мл/хв до 80 мл/хв) не має тривалого значного впливу на фармакокінетику гемцитабіну.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак жовчних протоків.

Гемцитабін показаний для лікування хворих на рак жовчних протоків.

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

Рак молочної залози. Гемцитабін медак 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 слід призначати антрациклін, якщо немає протипоказань.

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

Рак яєчників. Гемцитабін медак у комбінації з карбоплатином показаний для лікування пацієнтів з локально прогресуючою або метастатичною епітеліальною карциномою яєчників. Гемцитабін медак показаний для лікування пацієнтів із 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 медак 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.

Особливості приготування розчину для інфузії.

Як і у випадку з іншими цитостатиками, слід приділяти велику увагу приготуванню та застосуванню розчину для інфузій. Приготування розчину для інфузій потрібно проводити в захисному боксі та з використанням рукавичок і захисних плащів. Якщо робота в захисному боксі неможлива, необхідно використовувати маску та захисні окуляри.

Потрапляння розчину в очі може спричинити сильне подразнення. У такому випадку необхідно негайно ретельно промити очі водою. Якщо подразнення не зникає, потрібно звернутися до лікаря. У випадку потрапляння розчину на шкіру слід негайно промити шкіру водою.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Специфічних досліджень взаємодії не проводилося.

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/м² вводили протягом періоду до 6 тижнів разом із терапевтичним опромінюванням грудної клітки пацієнтам з недрібноклітинним раком легенів, спостерігалася значна токсичність у вигляді важкого 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 см³). 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 застосовувалося разом із введенням гемцитабіну (600 мг/м², чотири рази) та цисплатину (80 мг/м², двічі) впродовж 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 чи після опромінення, крім випадків прояву «радіаційної пам'яті». Дані показують, що застосування гемцитабіну можна починати після того, як гострі ефекти опромінення минають або щонайменше через тиждень після радіотерапії.

Повідомлялося 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 пропасниці, не рекомендується через ризик виникнення системного, можливо, летального захворювання, зокрема для пацієнтів із імуносупресією.

Особливості застосування.

Збільшення тривалості інфузії і частоти введення доз підвищує токсичність.

Шкіра та підшкірні тканини.

При лікуванні гемцитабіном спостерігалися тяжкі шкірні побічні реакції, зокрема синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та гострий генералізований екзантематозний пустульоз, які можуть становити загрозу для життя або призвести до летального наслідку. Пацієнтів потрібно проінформувати про ознаки та симптоми і встановити ретельний нагляд щодо шкірних реакцій. У разі появи симптомів, що вказують на ці реакції, гемцитабін слід негайно відмінити.

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. Дозу Гемцитабін медак можна зменшувати 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 знижуватись і після припинення терапії гемцитабіном. Для 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) повідомлялося 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.

Повідомлялося 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 повідомлялося про випадки синдрому зворотної задньої енцефалопатії (PRES), спостерігалися гостра гіпертензія та епілептичні напади, також у пацієнтів могли бути й 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 медак пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі.

Синдром «капілярного просочування».

Повідомлялося 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 повідомлялось і про летальні наслідки. Цей стан виникає через підвищену системну судинну проникність, при якій рідина та протеїни з внутрішньосудинного простору просочуються в інтерстицій. Повідомлялося 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.

Повідомлялося 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 медак. 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 медак. 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 білірубину 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.

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 6 місяців після терапії. Зважаючи на можливість втрати фертильності внаслідок терапії гемцитабіном, чоловікам рекомендується вжити заходів щодо зберігання сперми перед початком лікування.

Натрій.

1 флакон Гемцитабіну медак, дозування по 200 мг, містить 3,5 мг (<1 ммоль) натрію.

1 флакон Гемцитабіну медак, дозування по 1000 мг, містить 17,5 мг (<1 ммоль) натрію.

1 флакон Гемцитабіну медак, дозування по 1500 мг, містить 26,3 мг ([~]1 ммоль) натрію.

Це має бути прийнято до уваги пацієнтів на дієті з контрольованим вживанням натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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 6 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.

Жодних досліджень щодо вивчення здатності впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботи з іншими механізмами не проводили. Оскільки Гемцитабін медак може спричиняти сонливість від легкої до помірної, особливо у комбінації з алкоголем, пацієнтам необхідно уникати експлуатації технічних засобів, керування автомобілем, поки вищезазначене явище не зникне.

Спосіб застосування та дози.

Гемцитабін може вводити лише лікар, який має досвід протиракової хіміотерапії.

Рекомендовані дози.

Рак жовчних протоків.

Моноterapia. Дорослі: рекомендована доза Гемцитабіну медак – 1000 мг/м², вводити внутрішньовенно протягом 30 хвилин. Інфузію проводити один раз на тиждень три тижні поспіль, потім один тиждень – перерва. Цей 4-тижневий цикл повторювати. Зменшувати дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу можна залежно від величини токсичності, якої зазнає пацієнт.

Комбіноване застосування. Дорослі: Гемцитабін медак у комбінації з цисплатином: рекомендується застосовувати цисплатин 70 мг/м² у 1-й день циклу шляхом внутрішньовенної інфузії, далі вводити Гемцитабін медак у дозі 1250 мг/м². Гемцитабін медак 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.

Рак сечового міхура.

Комбіноване застосування. Дорослі: рекомендована доза Гемцитабіну медак 1000 мг/м²,

вводити шляхом внутрішньовенної 30-хвилинної інфузії. Цю дозу слід давати у 1-й, 8-й і 15-й дні кожного 28-денного циклу у комбінації з цисплатином. Цисплатин вводити рекомендованою дозою 70 мг/м^2 у 1-й день після Гемцитабіну медак або в 2-й день кожного 28-денного циклу. Потім цей 4-тижневий цикл повторювати. Зменшувати дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу можна залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

Рак молочної залози.

Комбіноване застосування. Дорослі: Гемцитабін медак у комбінації з паклітакселом рекомендовано вводити у такому режимі: паклітаксел (175 мг/м^2) вводити у 1-й день протягом 3-годинної внутрішньовенної інфузії, після нього вводити гемцитабін (1250 мг/м^2) протягом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії у 1-й і 8-й дні кожного 21-денного циклу. Дозу препарату можна зменшувати з кожним циклом або протягом якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає хворий. Перед першим введенням комбінації гемцитабіну та паклітакселу пацієнти повинні мати абсолютну кількість гранулоцитів щонайменше $1500 (\times 10^6/\text{л})$.

Рак легенів недрібноклітинний.

Моноterapia. Дорослі: рекомендована доза становить 1000 мг/м^2 , вводити шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії 1 раз на тиждень протягом трьох тижнів, після чого робити однотижневу перерву. Чотиритижневий цикл повторювати. Зменшувати дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу можна проводитися від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

Комбіноване застосування. Дорослі: рекомендована доза становить 1250 мг/м^2 поверхні тіла, вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хв у 1-й та 8-й 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 рекомендується у дозі $75\text{-}100 \text{ мг/м}^2$ 1 раз на 3 тижні циклу.

Рак яєчників.

Комбіноване застосування. Дорослі: Гемцитабін медак у комбінації з карбоплатином рекомендовано вводити у дозах: гемцитабін 1000 мг/м^2 шляхом 30-хвилинного внутрішньовенного вливання у 1-й та 8-й дні 21-денного циклу. В 1-й день циклу після Гемцитабіну медак вводити карбоплатин у дозі, що забезпечує AUC $4 \text{ мг/мл}\cdot\text{хв}$. Доза препарату може зменшуватися з кожним циклом або протягом якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає хворий.

Рак підшлункової залози.

Дорослі. Рекомендована доза Гемцитабіну медак становить 1000 мг/м^2 , яку вводити шляхом внутрішньовенного вливання протягом 30 хвилин 1 раз на тиждень протягом 7 тижнів, після чого робити тижневу перерву. Наступні цикли повинні складатися зі щотижневих інфузій протягом 3 тижнів поспіль з перервою кожного 4-го тижня. Зменшення дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу може відбуватися залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

Контроль токсичності та модифікація дози, пов'язана з токсичністю.

Модифікація дози, пов'язана з негематологічною токсичністю.

Для виявлення негематологічної токсичності необхідно здійснювати періодичне об'єктивне обстеження та перевірку функцій нирок і печінки. Зменшення дози з кожним циклом або впродовж якогось 1 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 Гемцитабін медак можна зменшувати або можна відкласти введення дози при наявності гематологічної токсичності на розсуд лікаря. Поки, на думку лікаря, токсичність не буде скоригована, від лікування слід утриматися.

Модифікація дози, пов'язана із гематологічною токсичністю.

На початку циклу лікування.

У пацієнтів, які застосовують Гемцитабін медак, перед кожною дозою слід перевіряти кількість тромбоцитів і гранулоцитів. Абсолютна кількість гранулоцитів перед початком циклу має становити не менше 1500 ($\times 10^6/\text{л}$), а тромбоцитів – 100000 ($\times 10^6/\text{л}$).

Впродовж циклу лікування.

У разі необхідності дозу Гемцитабін медак можна зменшувати або можна відкласти введення дози при наявності гематологічної токсичності відповідно до такої градації:

Модифікація дози Гемцитабін медак впродовж циклу лікування за показаннями: рак сечового міхура, недрібноклітинний рак легенів, рак підшлункової залози при монотерапії або при комбінованому застосуванні з цисплатином			
Абсолютна кількість гранулоцитів ($\times 10^6/\text{л}$)		Кількість тромбоцитів ($\times 10^6/\text{л}$)	Відсоток стандартної дози Гемцитабін медак (%)
> 1000	та	> 100000	100
500-1000	чи	50000-100000	75
< 500	чи	< 50000	відкласти введення дози*

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

Модифікація дози Гемцитабін медак впродовж циклу лікування за показаннями: рак молочної залози при комбінованому застосуванні з паклітакселем			
Абсолютна кількість гранулоцитів ($\times 10^6/\text{л}$)		Кількість тромбоцитів ($\times 10^6/\text{л}$)	Відсоток стандартної дози Гемцитабін медак (%)
> 1200	та	> 75000	100
1000-1200	чи	50000-75000	75
700-1000	та	$\geq$ 50000	50
< 700	чи	< 50000	відкласти введення дози*

*Введення дози не буде відновлено впродовж 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 Гемцитабін медак 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 стандартної дози Гемцитабін медак (%)
> 1500	та	≥ 100000	100
1000-1500	чи	75000-100000	50
< 1000	чи	< 75000	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 з гематологічною токсичністю впродовж наступних циклів, для усіх показань.

Дозу Гемцитабін медак необхідно зменшити до 75 % від первісної дози, що вводилась на початку лікування, у випадку наступних проявів гематологічної токсичності:

- Абсолютна кількість гранулоцитів $< 500 \times 10^6$ /л упродовж понад 5 діб.
- Абсолютна кількість гранулоцитів $< 100 \times 10^6$ /л упродовж понад 3 діб.
- Фебрильна нейтропенія.
- Кількість тромбоцитів $< 25000 \times 10^6$ /л.
- Відкладення циклу у зв'язку з проявами токсичності більше ніж на 1 тиждень.

Метод застосування.

Гемцитабін медак добре переноситься впродовж 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.

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.

Діти. Гемцитабін не рекомендовано застосовувати дітям у зв'язку з недостатністю даних з ефективності та безпеки у цій групі пацієнтів.

Інструкції з приготування розчину (та подальшого розведення, якщо це необхідно). Єдиним випробуваним розчинником для розчинення стерильного порошку Гемцитабін медак є 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій без консервантів.

Відповідно до значень розчинності максимальна концентрація для Гемцитабін медак після приготування розчину становить 40 мг/мл. Відновлення у концентраціях, що перевищують

40 мг/мл, може призвести до неповного розчинення препарату, і цього слід уникати.

1. Приготування розчину та подальше його розведення потрібно здійснювати в асептичних умовах.

2. Для приготування розчину додати не менше 5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій у флакон, що містить 200 мг порошку гемцитабіну, або не менше 25 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій у флакон, що містить 1000 мг порошку гемцитабіну. Загальний об'єм після розчинення становить 5,26 мл (флакони, що містять 200 мг гемцитабіну) та 26,3 мл (флакони, що містять 1000 мг гемцитабіну). Це забезпечує концентрацію гемцитабіну 38 мг/мл, що також враховує об'єм заміщення ліофілізату. Збовтати, щоб розчинити. Можливе подальше розведення приготованого розчину 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій без консервантів. Відповідну кількість лікарського препарату можна вводити одразу після приготування або ще розвести 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій. Отриманий розчин може бути прозорим або злегка жовтуватим.

3. Засоби для парентерального введення необхідно оглядати перед введенням візуально на наявність сторонніх часток і зміну забарвлення. У разі наявності сторонніх часток розчин не можна застосовувати. Будь-які невикористані частини лікарського засобу або відходи слід знищити відповідно до чинного законодавства.

Діти.

Гемцитабін не рекомендовано застосовувати дітям у зв'язку з тим, що недостатньо даних з ефективності та безпеки у цій групі пацієнтів.

Передозування.

Симптоми: клінічно допустима токсичність спостерігалася при призначенні дози до 5700 мг/м² шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії кожні 2 тижні.

Лікування. У випадку підозри на передозування необхідно здійснювати контроль стану пацієнта, проводити відповідні аналізи крові, у разі необхідності призначати симптоматичну терапію. Відомого антидоту на випадок передозування гемцитабіну немає.

Побічні реакції.

Побічні реакції, пов'язані з лікуванням гемцитабіном, про які найчастіше повідомлялося: нудота, як з блюванням так і без, підвищення рівня печінкових трансаміназ (АлАт та АсАт), а також лужної фосфатази, протеїнурія, гематурія, задишка, алергічні висипання на шкірі.

Частота появи та сила побічних реакцій залежать від дози, швидкості введення, інтервалів між дозами. Дозозалежні побічні реакції включають зниження рівня тромбоцитів, лейкоцитів та гранулоцитів.

У таблиці нижче наведено побічні реакції, що спостерігалися в ході клінічних досліджень. Частота визначається за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними). У кожній групі за частотою побічні реакції надані в порядку зменшення серйозності.

Органи та системи	Частота
Інфекції та інвазії	Часто • Інфекції Нечасто • Сепсис
З боку кровотворної та лімфатичної системи	Дуже часто • Лейкопенія (Нейтропенія III ступеня = 19,3 %; IV ступеня = 6 %) Пригнічення кісткового мозку найчастіше є за силою від незначного до помірного та найбільше впливає на кількість гранулоцитів • Тромбоцитопенія • Анемія Часто • Фебрильна нейтропенія Нечасто • Тромботична мікроангіопатія Дуже рідко • Тромбоцитоз
З боку імунної системи	Дуже рідко • Анафілактоїдна реакція
З боку метаболізму та харчування	Часто • Анорексія
З боку нервової системи	Часто • Головний біль • Сонливість • Безсоння Нечасто • Порушення мозкового кровообігу Дуже рідко • Синдром зворотної задньої енцефалопатії
З боку серцево-судинної системи	Нечасто • Аритмії, найчастіше суправентрикулярні за походженням • Серцева недостатність Рідко • Інфаркт міокарда • Клінічні прояви периферичного васкуліту та гангрени • Артеріальна гіпотензія Дуже рідко • Синдром «капілярного просочування»

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Дуже часто • Задишка (найчастіше легка та проходить без лікування) Часто • Кашель • Риніт Нечасто • Інтерстиціальний пневмоніт • Бронхоспазм (найчастіше легкий та транзиторний, але може виникнути необхідність парентерального лікування) Рідко • набряк легень • Дистрес-синдром у дорослих
З боку травної системи	Дуже часто • Нудота • блювання Часто • діарея • стоматит та поява виразок у ротовій порожнині • запор Дуже рідко • ішемічний коліт
З боку гепатобіліарної системи	Дуже часто • Підвищення рівнів печінкових ферментів, таких як аспартат-амінотрансфераза (AST), аланін-амінотрансфераза (ALT) та лужна фосфатаза Часто • Підвищення рівнів білірубіну Нечасто • Серйозна гепатотоксичність, що призводить до печінкової недостатності та летального наслідку Рідко • Підвищення рівнів гамма-глутамілтрансферази (GGT)
З боку шкіри та підшкірної тканини	Дуже часто • Алергічні висипання на шкірі, які часто супроводжуються свербіжем • Облисіння Часто • Свербіж • Пітливість Рідко • Тяжкі шкірні реакції, зокрема десквамація, та бульозні висипання на шкірі • Виразки • Пухирцеві формування • Злущування Дуже рідко • Токсичний епідермальний синдром • Синдром Стівенса — Джонсона Частота невідома • Гострий генералізований екзантематозний пустульоз
З боку опорно-рухового апарату	Часто • Біль у спині • Міалгія

З боку видільної та сечостатевої системи	Часто • Гематурія • Помірна протеїнурія Нечасто • Ниркова недостатність • Гемолітичний уремичний синдром
Загальні розлади	Дуже часто • Грипоподібні симптоми, про які найчастіше повідомлялося: пропасниця, головний біль, озноб, міалгія, астенія та відсутність апетиту. Кашель, риніт, нездужання, пітливість та розлади сну – симптоми, про які також було повідомлено. • Набряки, зокрема периферичні (у тому числі на обличчі), що зникали із припиненням лікування Часто • Пропасниця • Астенія • Озноб Рідко • Помірні шкірні реакції у місці ін'єкції
Ушкодження, отруєння та ускладнення при проведенні процедури	Рідко • Радіотоксичність • «Радіаційна пам'ять»

Комбіноване застосування при раку молочної залози.

Частота випадків явищ гематологічної токсичності ступеня III та IV, зокрема нейтропенії, підвищується при комбінованому застосуванні гемцитабіну з паклітакселем, хоча підвищення частоти виникнення даних побічних реакцій не асоційоване з підвищеною частотою виникнення інфекцій або геморагічних явищ. Слабкість та фебрильна нейтропенія спостерігаються частіше при комбінованому застосуванні гемцитабіну з паклітакселем. Слабкість, яка не асоційована з анемією, зазвичай проходить після першого циклу терапії.

Побічні явища III та IV ступеня при монотерапії паклітакселем порівняно з комбінованим застосуванням гемцитабіну з паклітакселем				
	Кількість пацієнтів (%)			
	Монотерапія паклітакселем (N=259)		Комбіноване застосування гемцитабіну з паклітакселем (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)*
Нелaboratorні 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.

Комбіноване застосування при раку сечового міхура.

Побічні явища III та IV ступеня при застосуванні МВДЦ (метотрексат, вінбластин, доксорубіцин, цисплатин) порівняно з комбінованим застосуванням гемцитабіну з цисплатином				
	Кількість пацієнтів (%)			
	Комбінація МВДЦ (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)

Комбіноване застосування при раку яєчників.

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)

Явище сенсорної нейропатії також спостерігалось частіше при комбінованому застосуванні порівняно із застосуванням одного карбоплатину.

Звітування про очікувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу дуже важливе. Це дозволяє продовжувати моніторинг балансу користі/ризиків лікарського засобу. Прохання до медичних працівників повідомляти про будь-які передбачувані побічні реакції через державні системи звітності.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Препарат не потребує особливих умов зберігання. Не охолоджувати відновлений розчин.

Несумісність.

Єдиним випробуваним розчинником для розчинення стерильного порошку Гемцитабін медак є 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій без консервантів.

Упаковка.

По 200 мг, або 1000 мг або 1500 мг вміщують у скляні флакони типу I.

По 1 флакону вміщують у коробку з картону пакувального.

На флакон може наноситись захисна плівка.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мбХ/

Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate m.b.H.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина/

Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany.