

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

### ГЕМЦИТАБІН (GEMCITABINE)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* гемцитабін;

1 флакон містить гемцитабіну 1000 мг (у формі гемцитабіну гідрохлориду);

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421); натрію ацетат, тригідрат.

**Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* порошок білого або майже білого кольору, у вигляді суцільного шару чи окремих агрегатів або легкосіпучого порошку.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Препарати, які застосовуються для лікування онкологічних захворювань. 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.

*Противухлинна дія на доклінічних моделях.*

На тваринних моделях пухлин противухлинна дія гемцитабіну залежить від графіка введення. При щоденному введенні гемцитабіну спостерігалась висока летальність серед тварин та мінімальна противухлинна дія. Проте при введенні гемцитабіну на кожен 3-й чи 4-й день у нелетальних дозах він проявляє значну противухлинну дію проти широкого спектра пухлин у мишей.

*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 усунувати 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.

Пікові концентрації у плазмі крові (дані отримані за 5 хвилин до завершення введення інфузії) становили від 3,2 до 45,5 мкг/мл. Концентрації у плазмі крові основного компонента після введення дози концентрацією 1000мг/м<sup>2</sup> впродовж 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/м<sup>2</sup> у жінок і 17,5 л/м<sup>2</sup> – у чоловіків (міжсуб'єктна варіабельність становить 91,9 %). Об'єм розподілу в периферичній камері становив 47,4 л/м<sup>2</sup> і не залежав від статі. Зв'язування з протеїнами плазми крові незначне.

Залежно від віку та статі період напіввиведення становить від 42 до 94 хв. 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/м<sup>2</sup> до 92,2 л/год/м<sup>2</sup>, залежно від віку і статі (міжсуб'єктна варіабельність становить 52,2 %). Кліренс у жінок приблизно на 25 % нижчий за такий показник у чоловіків. Незважаючи на це, кліренс знижується з віком у чоловіків і жінок. При застосуванні гемцитабіну в рекомендованій дозі 1000 мг/м<sup>2</sup> у вигляді інфузії впродовж 30 хв нижчий кліренс у жінок і чоловіків не є приводом для зменшення дози гемцитабіну.

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

Нирковий кліренс становив 2–7 л/год/м<sup>2</sup>.

Впродовж 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 сечового міхура.* Гемцитабін у комбінації з цисплатином показаний для лікування хворих на локально рецидивуючий чи метастатичний рак сечового міхура.

*Рак підшлункової залози.* Гемцитабін показаний для лікування пацієнтів із локально прогресуючими чи метастатичними аденокарциномами підшлункової залози.

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

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

**Рак молочної залози.** Гемцитабін у комбінації з паклітакселом показаний для лікування хворих на неоперабельний, локально рецидивуючий чи метастатичний рак молочної залози після попередньої ад'ювантної/неад'ювантної хіміотерапії. Попередня хіміотерапія повинна включати антрациклін, якщо немає протипоказань.

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

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Вагітність та період годування груддю.

### **Особливі заходи безпеки.**

Як і у випадку з іншими цитостатиками, слід приділяти велику увагу приготуванню та застосуванню розчину для інфузій. Приготування розчину для інфузій потрібно проводити у захисному боксі, з використанням рукавичок і захисних плащів. Якщо робота у 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 звернутись до лікаря. У разі потрапляння розчину на шкіру негайно промити шкіру водою.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Специфічних досліджень взаємодії не проводилося.

#### **Радіотерапія.**

**Супутня радіотерапія** (одночасно або  $\leq 7$  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<sup>2</sup> 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<sup>3</sup>). У ході наступних досліджень було запропоновано 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/м<sup>2</sup>, чотири рази) та цисплатину (80 мг/м<sup>2</sup>, двічі) впродовж 6 тижнів. Оптимальний режим безпечного застосування гемцитабіну з терапевтичними дозами опромінення ще не визначений для всіх типів пухлин.

**Несупутня радіотерапія** (перерва > 7 днів). Аналіз даних не виявив підвищення токсичності при застосуванні гемцитабіну з перервою 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) у разі як супутнього, так і несупутнього застосування гемцитабіну.

#### **Інші.**

Сумісне застосування живих ослаблених вакцин, в тому числі вакцини проти жовтої лихоманки, не рекомендується через ризик виникнення системного, можливо летального, захворювання,

зокрема у пацієнтів із імуносупресією.

### ***Особливості застосування.***

Збільшення тривалості інфузії і частоти введення доз підвищує токсичність.

#### **Гематологічна токсичність.**

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

У пацієнтів, які одержують гемцитабін, перед кожним введенням доз необхідно перевіряти кількість тромбоцитів, лейкоцитів і гранулоцитів. Дозу гемцитабіну можна зменшити або можна відкласти введення дози у разі виявлення пригнічення кісткового мозку (мієлосупресії). У той же час мієлосупресія є короткотривалою та найчастіше не вимагає зменшення дози або припинення терапії.

Кількість периферичних клітин крові може знижуватись і після припинення терапії гемцитабіном. Пацієнтам 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 із обережністю призначають 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.**

В ході супутньої радіотерапії (одночасно або  $\leq 7$  днів після) повідомлялося про токсичність.

#### **Живі вакцини.**

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

#### **Синдром оборотної задньої енцефалопатії.**

Повідомлялося про випадки розвитку синдрому оборотної задньої енцефалопатії (PRES) із потенційно тяжкими наслідками у пацієнтів, які отримували гемцитабін як монотерапію або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами. У більшості пацієнтів, які отримували гемцитабін та у яких розвивався синдром оборотної 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 (MPT). Синдром оборотної задньої енцефалопатії (PRES) є оборотним станом за умови застосування належної підтримувальної терапії. Якщо синдром оборотної задньої енцефалопатії (PRES) розвивається в ході терапії гемцитабіном, слід припинити терапію та розпочати проведення підтримувальних заходів, зокрема контролювати артеріальний тиск, застосувати протисудомну терапію.

#### **Серцево-судинна система.**

Через ризик розвитку серцевих або судинних порушень, пов'язаних із застосуванням гемцитабіну, особливу увагу слід приділяти пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі.

#### ***Синдром «капілярного просочування».***

Повідомлялося про синдром «капілярного просочування» у пацієнтів, які отримували гемцитабін як монотерапію або з іншими препаратами для хіміотерапії. За умови 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 такі клінічні ознаки: генералізований

набряк, збільшення ваги, 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 з дистрес-синдромом у дорослих.

#### Дихальна система.

Повідомлялось 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.)*

Згідно з постмаркетинговими даними, гемолітико-уремічний синдром (ГУС), зрідка відзначався у пацієнтів, які отримували гемцитабін. Гемолітико-уремічний синдром (ГУС) потенційно небезпечний для життя. Введення препарату потрібно припинити при появі перших ознак мікроангіопатичної гемолітичної анемії, наприклад: при швидкому зниженні вмісту гемоглобіну з супровідною тромбоцитопенією, підвищенні рівня білірубіну сироватки крові, креатиніну сироватки крові, сечовини крові чи 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 гіосперматогенез. Таким чином, чоловікам, які отримують лікування гемцитабіном, не рекомендується планувати народження дітей в ході терапії та впродовж 6 місяців після терапії. Зважаючи на можливість втрати фертильності внаслідок терапії гемцитабіном, чоловікам рекомендується вжити заходів щодо зберігання сперми перед початком лікування.

*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, якщо 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 на період лікування гемцитабіном.

#### Фертильність.

У ході досліджень фертильності гемцитабін спричиняв у мишей-самців гіосперматогенез. Таким чином, чоловікам, які отримують лікування гемцитабіном, не рекомендується планувати народження дітей в ході терапії 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 роботі з іншими механізмами не проводилось. Оскільки гемцитабін 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 застосовує лише лікар, який має досвід протиракової хіміотерапії.

### Рекомендовані дози.

#### Рак сечового міхура.

*Комбіноване застосування.* Дорослі. Рекомендована доза гемцитабіну – 1000 мг/м<sup>2</sup>, що вводиться 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 застосовують у дозі 70 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день після гемцитабіну або в 2-й день кожного 28-денного циклу. Потім цей 4-тижневий цикл повторюється. Зменшення дози з кожним циклом або впродовж якогось одного циклу можна застосовувати залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

#### Рак підшлункової залози.

Дорослі. Рекомендована доза гемцитабіну становить 1000 мг/м<sup>2</sup>, що вводиться шляхом внутрішньовенного вливання впродовж 30 хв 1 раз на тиждень впродовж 7 тижнів, після чого робиться тижнева перерва. Наступні цикли складаються зі щотижневих інфузій впродовж 3 тижнів поспіль з перервою кожного 4-го тижня. Зменшення дози з кожним циклом або впродовж якогось одного циклу може відбуватися залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

#### Рак легенів недрібноклітинний.

*Монотерапія.* Дорослі. Рекомендована доза становить 1000 мг/м<sup>2</sup> і вводиться шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії 1 раз на тиждень впродовж 3 тижнів, після чого робиться однотижнева перерва. Чотиритижневий цикл повторюється. Зменшення дози з кожним циклом або впродовж якогось одного циклу можна проводити залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

*Комбіноване застосування.* Дорослі. Рекомендована доза становить 1250 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла та вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 30 хв у 1-й та 8-й дні кожного 21-денного циклу. Доза препарату може зменшуватися з кожним циклом або впродовж якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає хворий. Цисплатин вводять у дозі 75–100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на 3 тижні циклу.

#### Рак молочної залози.

*Комбіноване застосування.* Дорослі. Гемцитабін у комбінації з паклітакселом рекомендовано вводити у такому режимі: паклітаксел (175 мг/м<sup>2</sup>) вводити у 1-й день впродовж 3-годинної внутрішньовенної інфузії, після нього вводити гемцитабін (1250 мг/м<sup>2</sup>) шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії у 1-й і 8-й дні кожного 21-денного циклу. Доза препарату може зменшуватися з кожним циклом або впродовж якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає хворий.

Перед першим введенням комбінації гемцитабіну та паклітакселу у пацієнтів має бути абсолютна кількість гранулоцитів щонайменше 1500 ( $\times 10^6$ /л).

#### Рак яєчників.

*Комбіноване застосування.* Дорослі. Гемцитабін у комбінації з карбоплатином рекомендовано вводити у дозах: гемцитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> шляхом 30-хвилинного внутрішньовенного вливання у 1-й та 8-й дні 21-денного циклу. У 1-й день циклу після гемцитабіну вводити карбоплатин у дозі, що забезпечує AUC 4 мг/мл\*хв. Дозу препарату можна зменшувати з кожним циклом або впродовж якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає хворий.

#### Рак жовчних протоків.

*Монотерапія.* Дорослі. Рекомендована доза гемцитабіну – 1000 мг/м<sup>2</sup>, що слід вводити внутрішньовенно впродовж 30 хв. Інфузію проводити 1 раз на тиждень 3 тижні поспіль, потім перерва 1 тиждень. Цей чотиритижневий цикл повторювати. Зменшення дози з кожним циклом або впродовж якогось одного циклу може відбуватися залежно від величини токсичності, якої зазнає пацієнт.

*Комбіноване застосування.* Дорослі. Гемцитабін у комбінації з цисплатином: рекомендується застосовувати цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день циклу шляхом внутрішньовенної інфузії, далі вводити гемцитабін у дозі 1250 мг/м<sup>2</sup>. Гемцитабін вводити в 1-й та 8-й дні кожного 21-денного циклу шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії. Цей 3-тижневий цикл повторювати. Зменшення дози з кожним циклом або впродовж якогось одного циклу можна застосовувати

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 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 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, перед кожним введенням доз слід перевіряти кількість тромбоцитів і гранулоцитів. Абсолютна кількість гранулоцитів перед початком циклу повинна становити не менше 1500 ( $\times 10^6/\text{л}$ ), а тромбоцитів – 100000 ( $\times 10^6/\text{л}$ ).

Впродовж циклу лікування.

У разі необхідності дозу гемцитабіну можна зменшувати або можна відкласти введення дози при наявності гематологічної токсичності.

Модифікація дози гемцитабіну 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 гемцитабіну (%)
> 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 гемцитабіну впродовж циклу лікування за показанням рак молочної залози при комбінованому застосуванні з паклітакселом			
Абсолютна кількість гранулоцитів ( $\times 10^6/\text{л}$ )		Кількість тромбоцитів ( $\times 10^6/\text{л}$ )	Відсоток стандартної дози гемцитабіну (%)
> 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 відновлювати впродовж циклу. Лікування розпочати з першого дня наступного циклу, як тільки абсолютна кількість гранулоцитів досягне значення не менше 1500 ( $\times 10^6/\text{л}$ ), а тромбоцитів – 100000 ( $\times 10^6/\text{л}$ ).

Модифікація дози гемцитабіну впродовж циклу лікування за показанням рак яєчників при комбінованому застосуванні з карбоплатином			
Абсолютна кількість гранулоцитів ( $\times 10^6/\text{л}$ )		Кількість тромбоцитів ( $\times 10^6/\text{л}$ )	Відсоток стандартної дози гемцитабіну (%)
> 1500	та	$\geq 100000$	100
1000–1500	чи	75000–100000	50
< 1000	чи	< 75000	відкласти введення дози*

\*Введення дози не відновлювати протягом циклу. Лікування розпочати з першого дня наступного циклу, як тільки абсолютна кількість гранулоцитів досягне значення не менше 1500 ( $\times 10^6/\text{л}$ ), а тромбоцитів – 100000 ( $\times 10^6/\text{л}$ ).

Модифікація дози, пов'язана з гематологічною токсичністю, впродовж наступних циклів для усіх показань.

Дозу Гемцитабіну необхідно знизити до 75 % від первісної дози, що вводилась на початку лікування, у разі таких проявів гематологічної токсичності:

- абсолютна кількість гранулоцитів  $< 500 \times 10^6/\text{л}$  впродовж понад 5 діб;
- абсолютна кількість гранулоцитів  $< 100 \times 10^6/\text{л}$  впродовж понад 3 діб;
- фебрильна нейтропенія;
- кількість тромбоцитів  $< 25\,000 \times 10^6/\text{л}$ ;
- відкладення циклу у зв'язку із проявами токсичності більше ніж на 1 тиждень.

Метод застосування.

Гемцитабін 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 призначають 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 необхідно коригування дози пацієнтам літнього віку, крім вже рекомендованого коригування.

*Діти.* Гемцитабін не рекомендовано застосовувати дітям у зв'язку з тим, що недостатньо даних з ефективності та безпеки для цієї групи пацієнтів.

*Приготування розчину (та подальше розведення).* Єдиним випробуваним розчинником для стерильного порошку гемцитабін є 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій без консервантів. Відповідно до значень розчинності максимальна концентрація для гемцитабіну 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.

Приготування розчину та подальше його розведення потрібно здійснювати в асептичних умовах. 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 повинен бути прозорим безбарвним або злегка жовтуватим.

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. Невикористаний лікарський засіб 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 для цієї групи пацієнтів.

***Передозування.***



Відомого антидоту на випадок передозування гемцитабіну немає.

Клінічно допустима токсичність спостерігалася при введенні дози до 5700 мг/м<sup>2</sup> шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії кожні 2 тижні.

У разі підозри на передозування необхідно контролювати стан пацієнта, проводити відповідні аналізи крові, у разі необхідності призначати симптоматичну терапію.

### ***Побічні реакції.***

Побічні реакції, пов'язані з лікуванням гемцитабіном, про які найчастіше повідомлялося: нудота, як з блюванням так і без, підвищення рівня печінкових трансаміназ (АЛТ та АСТ), а також лужної фосфатази спостерігалися у приблизно 60 % пацієнтів; протеїнурія та гематурія спостерігалися приблизно у 50 % пацієнтів; задишка спостерігалася у 10–40 % пацієнтів (найбільша частота спостерігалась у хворих на рак легень); алергічні висипання на шкірі спостерігалися у 25 % пацієнтів, а у 10 % вони супроводжувалися свербезем.

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

### ***Дані, отримані в ході клінічних досліджень.***

Побічні реакції в таблиці нижче подані в порядку зменшення серйозності за частотою: 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 ( $< 1/10000$ ).

Органи та системи	Частота
<i>З боку кровотворної та лімфатичної системи</i>	<u>Дуже часто</u> Лейкопенія (Нейтропенія III ступеня = 19,3%; IV ступеня = 6% ) Пригнічення кісткового мозку, від незначного до помірного, що найбільше впливає на кількість гранулоцитів Тромбоцитопенія Анемія <u>Часто</u> Фебрильна нейтропенія <u>Дуже рідко</u> Тромбоцитоз
<i>З боку імунної системи</i>	<u>Дуже рідко</u> Анафілактоїдна реакція
<i>Розлади метаболізму та харчування</i>	<u>Часто</u> Анорексія
<i>З боку нервової системи</i>	<u>Часто</u> Головний біль Сонливість Безсоння <u>Нечасто</u> Порушення мозкового кровообігу <u>Дуже рідко</u> Синдром оборотної задньої енцефалопатії
<i>З боку серцево-судинної системи</i>	<u>Нечасто</u> Аритмії, найчастіше суправентрикулярні за походженням Серцева недостатність <u>Рідко</u> Інфаркт міокарда

	<p>Клінічні прояви периферичного васкуліту та гангрени</p> <p>Артеріальна гіпотензія</p> <p><u>Дуже рідко</u></p> <p>Синдром «капілярного просочування»</p>
<p><i>З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння</i></p>	<p><u>Дуже часто</u></p> <p>Задишка (найчастіше легка та проходить без лікування)</p> <p><u>Часто</u></p> <p>Кашель</p> <p>Риніт</p> <p><u>Нечасто</u></p> <p>Інтерстиціальний пневмоніт</p> <p>Бронхоспазм (найчастіше легкий та транзиторний, але може виникнути необхідність парентерального лікування)</p> <p><u>Рідко</u></p> <p>Набряк легень</p> <p>Дистрес-синдром у дорослих</p>
<p><i>З боку травної системи</i></p>	<p><u>Дуже часто</u></p> <p>Нудота</p> <p>Блювання</p> <p><u>Часто</u></p> <p>Діарея</p> <p>Стоматит та поява виразок у ротовій порожнині</p> <p>Запор</p> <p><u>Дуже рідко</u></p> <p>Ішемічний коліт</p>
<p><i>З боку гепатобіліарної системи</i></p>	<p><u>Дуже часто</u></p> <p>Підвищення рівнів печінкових ферментів, таких як аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ) та лужна фосфатаза</p> <p><u>Часто</u></p> <p>Підвищення рівня білірубіну</p> <p><u>Нечасто</u></p> <p>Серйозна гепатотоксичність, що призводить до печінкової недостатності та летального наслідку</p> <p><u>Рідко</u></p> <p>Підвищення рівнів гамма-глутамілтрансферази</p>
<p><i>З боку шкіри та підшкірної тканини</i></p>	<p><u>Дуже часто</u></p> <p>Алергічні висипання на шкірі, які часто супроводжуються свербіжем</p> <p>Облисіння</p> <p><u>Часто</u></p> <p>Свербіж</p> <p>Пітливість</p> <p><u>Рідко</u></p> <p>Тяжкі шкірні реакції, зокрема десквамація, та бульозні висипання на шкірі</p> <p>Виразки</p> <p>Пухирцеві формування</p> <p>Злущування</p>

	<u>Дуже рідко</u> Токсичний епідермальний синдром Синдром Стивенса–Джонсона
<i>З боку опорно-рухового апарату</i>	<u>Часто</u> Біль у спині Міалгія
<i>З боку видільної та сечостатевої системи</i>	<u>Часто</u> Гематурія Помірна протеїнурія <u>Нечасто</u> Ниркова недостатність Гемолітичний уремичний синдром
<i>Загальні розлади</i>	<u>Дуже часто</u> Грипоподібні симптоми: пропасниця, головний біль, озноб, міалгія, астения та відсутність апетиту. Кашель, риніт, нездужання, пітливість та розлади сну. Набряки, зокрема периферичні (у тому числі на обличчі), що зникали із припиненням лікування <u>Рідко</u> Помірні шкірні реакції у місці ін'єкції
<i>Ушкодження, отруєння та ускладнення при проведенні процедури</i>	<u>Рідко</u> 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 паклітакселом, хоча підвищення частоти виникнення цих побічних реакцій не асоційоване з підвищеною частотою виникнення інфекцій або геморагічних явищ. Слабкість та фебрильна нейтропенія спостерігаються частіше при комбінованому застосуванні гемцитабіну з паклітакселом. Слабкість, яка не асоційована з анемією, зазвичай проходить 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
<b>Лабораторні показники</b>				
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)*
<b>Нелабораторні показники</b>				
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
<b>Лабораторні показники</b>				
Анемія	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Тромбоцитопенія	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
<b>Нелабораторні показники</b>				
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
<b>Лабораторні показники</b>				
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)
<b>Нелабораторні показники</b>				
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)

Сенсорна нейропатія також спостерігалася частіше при комбінованому застосуванні порівняно із застосуванням тільки карбоплатину.

**Термін придатності.**

2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

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

**Категорія відпуску.**

За рецептом.