

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ГЕМЦИТАБІН «ЕБЕВЕ» (GEMCITABIN "EBEWE")

Склад:

діюча речовина: гемцитабін;

1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 10 мг гемцитабіну (у формі гемцитабіну гідрохлориду);

допоміжні речовини: натрію ацетат тригідрат, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

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

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину.

Код АТХ L01B C05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Гемцитабін (dFdC), який є антиметаболітом піримідину, метаболізується на внутрішньоклітинному рівні з участю нуклеозидкінази з утворенням активного нуклеозиддифосфату (dFdCDP) і нуклеозидтрифосфату (dFdCTP). Цитотоксичний ефект гемцитабіну зумовлений інгібуванням синтезу ДНК завдяки подвійному механізмі дії з участю dFdCDP і dFdCTP. По-перше, dFdCDP інгібує рибонуклеотидредуктазу, яка є єдиним ферментом, що каталізує реакції утворення дезоксинуклеозидтрифосфатів (dCTP), необхідних для синтезу ДНК. Результатом такого інгібування є зниження концентрацій дезоксинуклеозидів загалом і dCTP зокрема. По-друге, dFdCTP конкурує з dCTP за включення у ланцюг ДНК (самопотенціювання).

Окрім того, у невеликих кількостях гемцитабін може вбудовуватися у ланцюг РНК. Таким чином, зниження внутрішньоклітинної концентрації dCTP сприяє активнішому включенню у ДНК dFdCTP. ДНК-полімераза епсилон не здатна елімінувати вбудований гемцитабін і здійснити репарацію ланцюга ДНК. Після гемцитабіну в ланцюг ДНК включається ще один нуклеотид, після чого подальший синтез ДНК повністю блокується. Після включення у ДНК гемцитабін індукує процеси програмованої клітинної смерті (апоптоз).

Гемцитабін чинить виражену цитотоксичну дію щодо різних клітинних культур пухлин миші та людини. Дія гемцитабіну залежить від фази клітинного циклу, препарат у першу чергу діє на клітини, в яких відбувається синтез ДНК (S-фаза) та, за певних умов, блокує перехід з G1-фази у S-фазу клітинного циклу. Цитотоксичний ефект гемцитабіну *in vitro* залежить від його концентрації та тривалості експозиції.

Фармакокінетика.

При введенні гемцитабіну у дозах від 500 до 2592 мг/м² поверхні тіла шляхом внутрішньовенних інфузій тривалістю від 0,4 до 1,2 години максимальна концентрація гемцитабіну у плазмі крові (яка досягалася впродовж 5 хвилин після закінчення інфузії) становила від 3,2 до 45,5 мкг/мл. При введенні гемцитабіну в дозі 1000 мг/м² поверхні тіла шляхом 30-хвилинних внутрішньовенних інфузій концентрація вихідної сполуки у плазмі крові була понад 5 мкг/мл приблизно впродовж 30 хвилин після закінчення інфузії і понад 0,4 мкг/мл ще впродовж 1 години.

Розподіл.

Об'єм розподілу гемцитабіну у центральній камері становив 12,4 л/м² у жінок і 17,5 л/м² у чоловіків (інтеріндивідуальна варіабельність показників 91,9%). Об'єм розподілу гемцитабіну у периферичній камері становив 47,4 л/м² і не залежав від статі. Зв'язування гемцитабіну з білками плазми крові було незначним. Період напіввиведення варіював від 42 до 94 хвилин залежно від віку і статі пацієнта. При дотриманні рекомендованого режиму дозування повне виведення гемцитабіну відбувається впродовж 5-11 годин від початку інфузії. При введенні 1 раз на тиждень гемцитабін не накопичується в організмі.

Метаболізм.

Гемцитабін швидко метаболізується з участю цитидиндезамінази у печінці, нирках, крові та інших тканинах, унаслідок чого утворюються гемцитабіну моно-, ди- та трифосфат (dFdCMP, dFdCDP і dFdCTP), з яких активними вважаються dFdCDP і dFdCTP. Ці внутрішньоклітинні метаболіти гемцитабіну не були виявлені у плазмі крові або сечі. Головний метаболіт гемцитабіну, 2'-дезоксидифторуридин (dFdU), не є активним і виявляється у плазмі крові та сечі.

Виведення.

Системний кліренс гемцитабіну варіював від 29,2 до 92,2 л/год/м², залежно від статі та віку пацієнта (інтеріндивідуальна варіабельність показників 52,2 %). Кліренс препарату у жінок приблизно на 25% нижче, ніж у чоловіків. Кліренс гемцитабіну знижується з віком як у жінок, так і у чоловіків, хоча і залишається швидким. При введенні гемцитабіну в рекомендованій дозі 1000 мг/м² поверхні тіла шляхом 30-хвилинних внутрішньовенних інфузій немає необхідності знижувати дози для жінок і чоловіків з нижчим кліренсом.

Менше 10 % дози виводиться із сечею у вигляді незміненого гемцитабіну. Нирковий кліренс варіює від 2 до 7 л/год/м².

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

Кінетика dFdCTP.

Цей метаболіт виявляється у мононуклеарах периферичної крові, тому наведені нижче відомості стосуються цих клітин. При введенні гемцитабіну в дозах від 35 до 350 мг/м² поверхні тіла шляхом 30-хвилинних внутрішньовенних інфузій рівноважна внутрішньоклітинна концентрація dFdCTP пропорційно зростає з 0,4 до 5 мкг/мл. При концентрації гемцитабіну в плазмі крові понад 5 мкг/мл концентрація dFdCTP у мононуклеарних клітинах не збільшується, що свідчить про насичуваність процесу утворення цього метаболіту. 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 у дозі 1000 мг/м² поверхні тіла і 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 ознак кумуляції.

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

91-98 % гемцитабіну трансформується у dFdU.

Середній об'єм розподілу dFdU у центральній камері – 18 л/м² (діапазон 11-22 л/м²).

Середній об'єм розподілу dFdU у рівноважному стані (V_{SS}) – 150 л/м² (діапазон 96-228 л/м²).

Тканинний розподіл – екстенсивний.

Середній кліренс dFdU – 2,5 л/год/м² (діапазон 1-4 л/год/м²).

Виведення із сечею – повністю.

Комбінована терапія гемцитабіном і паклітакселом.

При комбінованому застосуванні гемцитабіну і паклітакселу фармакокінетика обох препаратів не змінюється.

Комбінована терапія гемцитабіном і карбоплатином.

При комбінованому застосуванні гемцитабіну і карбоплатину фармакокінетика гемцитабіну не змінюється.

Порушення функції нирок.

Легка або помірна ниркова недостатність (ШКФ 30-80 мл/хв) істотно не впливає на фармакокінетику 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 чи метастатичний рак сечового міхура.

Рак молочної залози. Гемцитабін «Ебеве» в комбінації з паклітакселом показаний для лікування хворих на неоперабельний, локально рецидивуючий чи метастатичний рак молочної залози після попередньої ад'ювантної/неoad'ювантної хіміотерапії. Перед хіміотерапією призначається антрациклін, якщо немає протипоказань.

Рак легень недрібноклітинний. Гемцитабін «Ебеве» у комбінації з цисплатином показаний як препарат першої лінії для лікування пацієнтів із локально прогресуючим чи 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 чи метастатичною епітеліальною карциномою яєчників. Гемцитабін «Ебеве» 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 «Ебеве» показаний для лікування пацієнтів із локально прогресуючими чи метастатичними аденокарциномами підшлункової залози.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до гемцитабіну або інших компонентів препарату.
- Період вагітності або годування груддю.
- Дитячий вік.

Особливі заходи безпеки.

Гемцитабін «Ебеве» не можна змішувати з іншими лікарськими препаратами в одному інфузійному мішку або флаконі.

При роботі з препаратом необхідно дотримуватися загальних правил безпеки при поводженні з цитотоксичними речовинами.

Готувати розчини для інфузій слід у ізольованому боксі або витяжній шафі для роботи з цитостатичними препаратами. При цьому необхідно користуватися захисним одягом (одноразовими рукавичками, масками, окулярами, халатами, шапочками).

При потраплянні розчинів гемцитабіну в очі можливе серйозне подразнення, тому їх необхідно негайно ретельно промити великою кількістю води. Якщо подразнення не минає, рекомендується звернутися до лікаря. При потраплянні розчинів гемцитабіну на шкіру її промивають великою кількістю води.

Невикористані залишки препарату, а також всі інструменти та матеріали, які використовувалися при приготуванні розчинів для інфузій і введенні гемцитабіну, повинні знищуватися згідно із затвердженою процедурою утилізації відходів цитотоксичних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Специфічні дослідження взаємодії гемцитабіну не проводилися.

Супутня променева терапія (розрив між введенням гемцитабіну і променевою терапією менше 7 днів). Токсичність такого комбінованого лікування залежить від багатьох чинників, зокрема від дози гемцитабіну і частоти його введення, дози опромінення, режиму променевої терапії, виду опромінюваної тканини та її об'єму. В доклінічних та клінічних дослідженнях було показано, що гемцитабін проявляє радіосенсибілізуючу активність. У одному дослідженні, де хворі на НДКРЛ отримували гемцитабін в дозі 1000 мг/м² поверхні тіла впродовж 6 тижнів поспіль у поєднанні з терапевтичним опроміненням ділянки грудної клітки, була відзначена істотна токсичність лікування, що проявляє у вигляді тяжких мукозитів (особливо езофагітів) і пневмонітів, які потенційно загрожували життю, переважно у пацієнтів, які отримували велику дозу опромінення (медіана об'єму опроміненої тканини 4795 см³). У подальших дослідженнях було показано, що комбінування нижчих доз гемцитабіну і променевої терапії краще переноситься пацієнтами і характеризується передбачуваним профілем токсичності. Оптимальний режим безпечного комбінування гемцитабіну і променевої терапії ще не визначений для всіх типів пухлин.

Послідовна променева терапія (розрив між введенням гемцитабіну і променевою терапією більше 7 днів). Аналіз наявних даних свідчить про те, що введення гемцитабіну більше ніж за 7 днів до початку або після завершення променевої терапії не супроводжується підвищенням токсичності лікування, за винятком повернення симптомів радіаційного ураження шкіри. Лікування гемцитабіном можна розпочинати після зникнення гострих ефектів променевої терапії, але не раніше ніж через 7 днів після її закінчення. Як при супутньому, так і при послідовному застосуванні гемцитабіну і променевої терапії можливе радіаційне пошкодження опромінених тканин (зокрема, розвиток езофагіту, коліту і пневмоніту). *Інші види взаємодії.* Не рекомендується застосовувати вакцини від жовтої гарячки та інші живі ослаблені вакцини під час лікування гемцитабіном через ризик розвитку системного, потенційно летального захворювання, особливо у пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Особливості застосування.

Лікування гемцитабіном має здійснюватися під наглядом лікаря-онколога.

При збільшенні тривалості інфузій і частоти введення гемцитабіну токсична дія препарату посилюється. Розчини для інфузій із концентрацією гемцитабіну 0,1 мг/мл і 7,5 мг/мл, приготовані шляхом розведення препарату 5 % розчином глюкози або 0,9 % розчином натрію хлориду, є фізично і хімічно стабільними впродовж 28 діб у разі зберігання при температурі 28 °C у захищеному від світла місці або при кімнатній температурі (20-25 °C) у захищеному або не захищеному від світла місці.

З мікробіологічної точки зору препарат слід вводити одразу ж після відбору з флакона, а розчин для інфузій – одразу ж після приготування. Якщо препарат або розчин для інфузій не використали негайно, за тривалістю і умовами їх зберігання має стежити медичний персонал. Зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 години при кімнатній температурі (20-25 °C), якщо тільки всі маніпуляції не виконувалися у контрольованих і атестованих асептичних умовах.

Гематологічна токсичність. Гемцитабін може пригнічувати функцію кісткового мозку, що проявляється лейкопенією, тромбоцитопенією і анемією. Перед кожним введенням препарату необхідно контролювати кількість тромбоцитів, лейкоцитів і гранулоцитів у периферичній крові. При розвитку медикаментозної мієлосупресії слід призупинити лікування або знижувати дози. Зазвичай мієлосупресія при лікуванні гемцитабіном нетривала і рідко вимагає відміни препарату. Наростання цитопенії може продовжуватися і після відміни гемцитабіну.

Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функції кісткового мозку. Необхідно враховувати ризик кумулятивної мієлосупресії при комбінованій хіміотерапії гемцитабіном та іншими цитотоксичними препаратами.

Гепатотоксичність. Застосування гемцитабіну у терапії пацієнтів з метастазами в печінку або при наявності гепатиту в анамнезі, алкогольною залежністю або цирозом печінки може стати причиною підвищення ступеня тяжкості наявної печінкової недостатності.

У пацієнтів з підвищенням рівня АСТ, на тлі терапії із застосуванням гемцитабіну, посилення токсичного впливу не відбувається, але для пацієнтів з підвищеним рівнем білірубіну (> 1,6 мг/дл) ризик гепатотоксичності при введенні гемцитабіну, вірогідно, підвищується. При наявності порушення функцій печінки наполегливо рекомендується введення гемцитабіну зниженими дозами.

У пацієнтів з порушеннями ниркових функцій при введенні гемцитабіну спостерігалися незвичні побічні явища, особливо з боку шкіри, такі як дифузна еритема та лущення шкіри.

Рекомендоване регулярне проведення лабораторних аналізів для визначення функцій нирок та печінки (включаючи проведення вірусологічних аналізів).

Гемцитабін слід застосовувати з обережністю у терапії пацієнтів з печінковою недостатністю або порушенням функцій нирок, оскільки інформація, отримана за даними клінічних досліджень, недостатня для визначення чітких рекомендацій стосовно режиму дозування препарату для вказаної групи пацієнтів.

Супутня радіотерапія. Супутня радіотерапія (при одночасному проведенні або з інтервалом ≤ 7 днів). Є повідомлення про явища токсичного впливу.

Вакцинація. Вакцинація проти жовтої пропасниці, введення інших живих послаблених вакцин пацієнтам, які отримують гемцитабін, не рекомендоване.

Серцево-судинна токсичність. Через ризик розвитку серцевих і судинних порушень слід з обережністю призначати препарат пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі.

Синдром підвищеної проникності капілярів. Повідомлялося про розвиток синдрому підвищеної

проникності капілярів під час лікування гемцитабіном як у якості монотерапії, так і в якості комбінованої хіміотерапії. Цей стан зазвичай проходить, якщо виявляється на початкових стадіях та лікується належним чином, але також повідомлялось і про летальні наслідки. Цей стан включає систематичну капілярну гіперпроникність, внаслідок якої рідина і білки з внутрішньосудинного простору проникають у інтерстиціальну тканину. Клінічні особливості включають загальний набряк, збільшення ваги, гіпоальбумінемію, тяжку форму гіпотензії, гостре порушення функцій нирок та набряк легень. У разі розвитку синдрому підвищеної проникності капілярів під час лікування гемцитабіном слід перервати лікування та призначити підтримуючу терапію. Синдром підвищеної проникності капілярів може виникати на пізніших циклах хіміотерапії, у літературі він асоціювався з гострим респіраторним дистрес-синдромом дорослих.

Легенева токсичність. Повідомлялося про розвиток побічних ефектів з боку дихальної системи, інколи тяжких (набряк легенів, інтерстиціальний пневмоніт та респіраторний дистрес-синдром дорослих) під час лікування гемцитабіном. Етіологія цих ефектів не встановлена. При розвитку подібних явищ слід розглянути доцільність припинення лікування гемцитабіном. Ранній початок підтримуючої терапії дозволяє поліпшити стан пацієнта.

Нефротоксичність. При лікуванні гемцитабіном слід періодично контролювати функцію нирок. Препарат необхідно з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функцій нирок.

Повідомлялося про окремі випадки розвитку гемолітичного уремічного синдрому при лікуванні гемцитабіном. При появі перших ознак мікроангіопатичної гемолітичної анемії (швидке зниження рівня гемоглобіну із супутньою тромбоцитопенією, підвищенням рівнів білірубину, креатиніну, азоту сечовини або ЛДГ у сироватці крові) препарат має бути відмінений. Порушення функцій нирок може бути необоротною після відміни гемцитабіну і пацієнт може потребувати гемодіалізу.

Вплив на фертильність. Дослідження фертильності показали, що гемцитабін спричиняє гіпосперматогенез у самців миші. Чоловікам рекомендується запобігати зачаттю впродовж 6 місяців після терапії, а також вдатися до кріоконсервації сперми до початку лікування, враховуючи ризик розвитку безпліддя унаслідок терапії препаратом.

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.

Натрій. У одному флаконі препарату Гемцитабін "Ебеве" 200 мг/20 мл, 500 мг/50 мл та 1000 мг/100 мл міститься, відповідно, 21,49 мг (0,93 ммоль), 53,74 мг (2,34 ммоль) та 107,47 мг (4,67 ммоль) натрію. Це слід враховувати при призначенні препарату пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітним слід уникати застосування препарату через потенційну загрозу для плода, оскільки експериментальні дослідження на тваринах показали його ембріотоксичну дію, наприклад уроджені дефекти чи інший вплив на розвиток ембріона або плода, перебіг гестації чи пери- та постнатальний розвиток.

Адекватні дані стосовно застосування гемцитабіну у вагітних жінок відсутні. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність препарату. Пацієнтки повинні запобігати вагітності у період лікування гемцитабіном і негайно інформувати лікаря, якщо це все ж сталося.

Невідомо, чи екскретується гемцитабін у грудне молоко, тому не можна виключити розвиток небажаних ефектів у дітей, яких годують груддю. Під час лікування гемцитабіном годування груддю необхідно припинити.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Необхідну кількість препарату переносять в інфузійний мішок або флакон. Препарат застосовувати нерозведеним або розводити 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози в асептичних умовах. Розчин ретельно перемішувати, обертаючи мішок або флакон.

Перед застосуванням препарату необхідно візуально перевіряти його забарвлення і наявність механічних включень.

Інфузії гемцитабіну добре переносяться пацієнтами, тому його можна вводити в амбулаторних умовах. У разі екстравазації інфузію негайно припинити і продовжувати введення препарату в іншу вену. Після введення гемцитабіну пацієнт має перебувати під пильним наглядом.

Рак жовчних протоків.

Монотерапія. Дорослі. Рекомендована доза Гемцитабіну «Ебеве» – 1000 мг/м², вводити внутрішньовенно протягом 30 хв. Інфузію проводити 1 раз на тиждень 3 тижні поспіль, потім 1 тиждень перерва. 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 «Ебеве» у комбінації з цисплатином: рекомендується застосовувати цисплатин 70 мг/м² у 1-й день циклу шляхом внутрішньовенної інфузії, далі вводити Гемцитабін «Ебеве» у дозі 1250 мг/м². 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 впродовж якогось одного циклу можна застосовувати залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

Рак сечового міхура.

Комбіноване застосування. Дорослі. Рекомендується доза Гемцитабіну «Ебеве» 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 дається рекомендованою дозою 70 мг/м² у 1-й день після Гемцитабіну «Ебеве» або в 2-й день кожного 28-денного циклу. Потім цей 4-тижневий цикл повторювати. Зменшення дози з кожним циклом або впродовж якогось одного циклу можна застосовувати залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

Рак молочної залози.

Комбіноване застосування. Дорослі. Гемцитабін «Ебеве» у комбінації з паклітакселом рекомендовано вводити у такому режимі: паклітаксел (175 мг/м²) вводити у 1-й день впродовж 3-годинної внутрішньовенної інфузії, після нього вводити гемцитабін (1250 мг/м²) впродовж 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії у 1-й і 8-й дні кожного 21-денного циклу. Дозу препарату можна зменшувати з кожним циклом або впродовж 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 (x10⁹/л).

Рак легнів недрібноклітинний.

Монотерапія. Пацієнти літнього віку. Рекомендована доза становить 1000 мг/м², вводити шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії 1 раз на тиждень впродовж 3 тижнів, після чого однотижнева перерва. Чотиритижневий цикл повторювати. 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/м² поверхні тіла та вводити шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 30 хв у 1-й та 8-й дні кожного 21-денного циклу. Дозу препарату можна зменшувати з кожним циклом або впродовж якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якого зазнає хворий. Цисплатин вводити рекомендованою дозою 75-100 мг/м² 1 раз на 3 тижні циклу.

Рак яєчників.

Комбіноване застосування. Дорослі. Гемцитабін «Ебеве» у комбінації з карбоплатином рекомендовано вводити у дозах: гемцитабін 1000 мг/м² шляхом 30-хвилинного внутрішньовенного вливання у 1-й та 8-й дні 21-денного циклу. У 1-й день циклу після Гемцитабіну «Ебеве» 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, якого зазнає хворий.

Рак підшлункової залози.

Рекомендована доза Гемцитабіну «Ебеве» становить 1000 мг/м², яку вводити шляхом внутрішньовенного введення впродовж 30 хв 1 раз на тиждень впродовж 7 тижнів, після чого тижнева перерва. Наступні цикли складаються зі щотижневих інфузій впродовж 3 тижнів поспіль із перервою кожного четвертого тижня. Зменшення дози з кожним циклом або впродовж якогось одного циклу може відбуватися залежно від ступеня токсичності, якого 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 впродовж якогось одного циклу можна проводити залежно від ступеня токсичності, якого зазнає пацієнт.

Загалом при виявленні негематологічної токсичності значного ступеня (Ступінь III абdV), крім нудоти або блювання, дозу Гемцитабіну «Ебеве» можна зменшувати або можна відкласти введення дози при наявності гематологічної токсичності відповідно до насувної 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(х10⁹/л), а тромбоцитів – 100000 (х10⁹/л).

Впродовж 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» впродовж циклу лікування за показаннями: рак сечового міхура, недрібноклітинний рак легенів, рак підшлункової залози при монотерапії або при комбінованому застосуванні			
Абсолютна кількість гранулоцитів (х10 ⁹ /л)		Кількість тромбоцитів (х10 ⁹ /л)	Відсоток повної дози
> 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(х10⁹/л), а тромбоцитів – 50000 (х10⁹/л).

Модифікація дози Гемцитабіну «Ебеве» впродовж циклу лікування за показаннями: рак молочної залози при комбінованому застосуванні з паклітакселом			
Абсолютна кількість гранулоцитів (х10 ⁹ /л)		Кількість тромбоцитів (х10 ⁹ /л)	Відсоток повної дози
> 1200	та	> 75000	100
1000-1200	чи	50000-75000	75
700-1000	та	≥ 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(х10⁹/л), а тромбоцитів – 100000 (х10⁹/л).

Модифікація дози Гемцитабіну «Ебеве» впродовж циклу лікування за показаннями: рак яєчників при комбінованому застосуванні з карбоплатином			
Абсолютна кількість гранулоцитів ($\times 10^9/\text{л}$)		Кількість тромбоцитів ($\times 10^9/\text{л}$)	Відсоток повної дози
> 1200	та	> 75000	100
1000-1200	чи	50000-75000	75
700-1000	та	≥ 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 $1500(\times 10^9/\text{л})$, а тромбоцитів – $100000(\times 10^9/\text{л})$.

Модифікація дози, пов'язана із гематологічною токсичністю впродовж 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 $< 500 \times 10^9/\text{л}$ впродовж понад 5 діб.
- Абсолютна кількість гранулоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$ впродовж понад 3 діб.
- Фебрильна нейтропенія.
- Кількість тромбоцитів $< 25\,000 \times 10^9/\text{л}$.
- Відкладення циклу у зв'язку з проявами токсичності більше ніж на 1 тиждень.

Метод застосування.

Гемцитабін «Ебеве» 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.

Пацієнти літнього віку. Препарат призначати без зміни дози, враховуючи рекомендації для всіх пацієнтів.

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

Помірна або ниркова недостатність середнього ступеня (швидкість клубочкової фільтрації від 30 мл/хв до 80 мл/хв) не впливає помітно на фармакокінетику гемцитабіну.

Діти.

Гемцитабін не рекомендується призначати дітям через недостатню інформацію щодо безпеки та ефективності лікування препаратом цієї групи пацієнтів.

Передозування.

Специфічний антидот гемцитабіну невідомий. При введенні гемцитабіну кожні 2 тижні у дозах до $5700 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхні тіла шляхом 30-хвилинних внутрішньовенних інфузій рівень токсичності лікування залишався клінічно допустимим. При підозрі на передозування гемцитабіну необхідно контролювати кількість формених елементів крові і, у разі необхідності, призначати підтримуючу 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 свербіжем – 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 поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100 - < 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), поодинокі ($< 1/10000$).

З боку системи крові та лімфатичної системи

Дуже поширені: лейкопенія (нейтропенія III ступеня у 19,3 % хворих; V ступеня – у 6 % хворих). Зазвичай пригнічення функції кісткового мозку має ступінь від легкого до помірного та переважно впливає на кількість гранулоцитів. Тромбоцитопенія, анемія.

Поширені: фебрильна нейтропенія.

Поодинокі: тромбоцитоз.

З боку імунної системи

Поодинокі: анафілактоїдні реакції.

З боку метаболізму.

Поширені: анорексія.

З боку нервової системи.

Поширені: головний біль, безсоння, сонливість.

Непоширені: порушення мозкового кровообігу.

Рідко поширені: синдром зворотної задньої енцефалопатії.

З боку серцевої системи.

Непоширені: аритмії (переважно суправентрикулярні аритмії), серцева недостатність.

Рідко поширені: інфаркт міокарда.

З боку судинної системи.

Рідко поширені: артеріальна гіпотензія, набряки, клінічні ознаки периферичних васкулітів та гангрені.

Поодинокі: синдром підвищеної проникності капілярів.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Дуже поширені: ядуха (у більшості випадків легкої тяжкості, яка швидко минає без лікування).

Поширені: кашель, риніт.

Непоширені: інтерстиціальний пневмоніт, бронхоспазм (зазвичай транзиторний і легкої тяжкості, проте в окремих випадках може бути необхідною парентеральна терапія).

Поодинокі: набряк легенів, гострий респіраторний дистрес-синдром у дорослих

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже поширені: блювання, нудота.

Поширені: діарея, стоматит і виразки ротової порожнини, запор.

Поодинокі: ішемічний коліт.

З боку гепатобіліарної системи.

Дуже поширені: підвищення активності печінкових трансаміназ (АСТ і АЛТ) та лужної фосфатази.

Поширені: підвищення рівня білірубіну.

Непоширені: серйозні явища гепатотоксичності, включаючи порушення функцій нирок та летальні наслідки.

Рідко поширені: підвищення активності гаммаглутамілтрансферази (ГГТ).

З боку шкіри та підшкірних тканин.

Дуже поширені: алергічні шкірні висипання, часто зі свербіжем, алопеція.

Поширені: шкірний свербіж, посилене потовиділення.

Рідко поширені: тяжкі шкірні реакції, включаючи десквамацію і бульозні висипання, виразки на шкірі, утворення везикул і уражень шкіри, лущення шкіри.

Поодинокі: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона.

З боку кістково-м'язової системи та м'яких тканин.

Поширені: біль у спині, міалгія.

З боку нирок та сечовидільної системи.

Дуже поширені: гематурія, протейнурія легкого ступеня.

Непоширені: 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, 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.

Ефекти загального характеру та місцеві реакції.

Дуже поширені: грипоподібні симптоми (найчастіше спостерігаються підвищення температури тіла, головний біль, озноб, міалгія, астенія та анорексія; також повідомлялося про кашель, риніт, нездужання, підвищене потовиділення і порушення сну); набряк/периферичний набряк, включаючи набряк обличчя (у більшості випадків набряки регресують після припинення лікування).

Поширені: підвищення температури тіла, астенія, озноб.

Рідко поширені: реакції у місці введення (переважно легкого ступеня тяжкості).

Травми, отруєння та ускладнення процедур.

Рідко поширені: 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, яка не пов'язана з анемією, звичайно 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 -го 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 MВАС (метотрексат, вінбластин, доксорубіцин та цисплатин).

Побічні явища III та IV ступеня при застосуванні MВАС (метотрексат, вінбластин, доксорубіцин, цисплатин) порівняно з комбінованим застосуванням гемцитабіну з цисплатином				
	Кількість пацієнтів (%)			
	Комбінація MВАС (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 Нелабораторні показники	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
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 відзначаються побічні реакції III-IV ступеня тяжкості, зокрема анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, а також поодинокі випадки кровотеч та фебрильної нейтропенії, ніж при застосуванні тільки карбоплатина. 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.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Не охолоджувати і не заморожувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Оскільки дослідження сумісності не проводилися, Гемцитабін "Ебеве" не слід змішувати з іншими препаратами.

Упаковка.

По 20 мл (200 мг) або по 50 мл (500 мг), або по 100 мл (1000 мг) у флаконі разом з інструкцією для медичного застосування, по 1 флакону в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Мондзештрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрія.