

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## 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.

### **Фармакотерапевтична група.**

Протипухлинні лікарські засоби. Структурні аналоги піримідину. Код АТС L01В С05.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

*Рак жовчних протоків.*

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

*Рак молочної залози.* Гемцитабін медак у комбінації з паклітакселом показаний для лікування хворих на неоперабельний, локально рецидивуючий чи метастатичний рак молочної залози після попередньої ад'ювантної/неоад'ювантної хіміотерапії. Перед хіміотерапією призначається антрациклін, якщо немає протипоказань.

*Рак легенів недрібноклітинний.* Гемцитабін медак у комбінації з цисплатином показаний як препарат першої лінії для лікування пацієнтів з локально прогресуючим чи метастатичним недрібноклітинним раком легень. Гемцитабін медак як монотерапія показаний для лікування пацієнтів літнього віку та пацієнтів із *performance status* 2.

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

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

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до препарату.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

##### ***Рак жовчних протоків.***

*Монотерапія.* Дорослі: рекомендована доза Гемцитабіну медак – 1000 мг/м<sup>2</sup>, що вводиться внутрішньовенно протягом 30 хв. Інфузія проводиться один раз на тиждень три тижні поспіль, потім один тиждень - перерва. Цей 4-тижневий цикл повторюється. Зменшення дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу може відбуватися залежно від величини токсичності, якої зазнає пацієнт.

*Комбіноване застосування.* Дорослі: Гемцитабін медак у комбінації з цисплатином: рекомендується застосовувати цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день циклу шляхом внутрішньовенної інфузії, далі вводиться Гемцитабін медак у дозі 1250 мг/м<sup>2</sup>. Гемцитабін медак вводиться 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 може застосовуватися залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

##### ***Рак сечового міхура.***

*Комбіноване застосування.* Дорослі: рекомендована доза Гемцитабіну медак 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 дається рекомендованою дозою 70 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день після Гемцитабіну медак або в 2-й день кожного 28-денного циклу. Потім цей 4-тижневий цикл повторюється. Зменшення дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу може застосовуватися 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<sup>2</sup>) вводиться у 1-й день протягом 3-годинної внутрішньовенної інфузії, після нього вводиться гемцитабін (1250 мг/м<sup>2</sup>) протягом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії у 1-й і 8-й дні кожного 21-денного циклу. Доза препарату може зменшуватися 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 ( $\times 10^9$ /л).

#### Рак легенів недрібноклітинний.

*Монотерапія.* Пацієнти літнього віку: рекомендована доза становить 1000 мг/м<sup>2</sup> і вводиться шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії 1 раз на тиждень протягом трьох тижнів, після чого робиться однотижнева перерва. Чотиритижневий цикл повторюється. Зменшення дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу може проводитися 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 протягом 30 хв у 1-й та 8-й дні кожного 21-денного циклу. Доза препарату може зменшуватися з кожним циклом або протягом якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає хворий. Цисплатин дається рекомендованою дозою 75-100 мг/м<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> шляхом 30-хвилинного внутрішньовенного вливання у 1-й та 8-й дні 21-денного циклу. В 1-й день циклу після Гемцитабіну медак вводять карбоплатин у дозі, що забезпечує АУС 4 мг/мл\*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<sup>2</sup>, яку вводять шляхом внутрішньовенного вливання протягом 30 хв 1 раз на тиждень протягом 7 тижнів, після чого робиться тижнева перерва. 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, індивідуальний підбір дози, методи припинення лікування.*

У пацієнтів, які застосовують Гемцитабін медак, перед кожною дозою слід перевіряти кількість тромбоцитів, лейкоцитів і гранулоцитів. За необхідності дозу препарату можна зменшувати або можна відкласти введення дози за наявності гематологічної токсичності відповідно до такої градації:

Абсолютна кількість гранулоцитів ( $\times 10^9$ /л)		Кількість тромбоцитів ( $\times 10^9$ /л)	Відсоток повної дози, %
> 1 000	та	> 100 000	100
500 - 1 000	чи	50 000 - 100 000	75
< 500	чи	< 50 000	відкласти введення дози

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

Доки токсичність не буде скоригована, від лікування слід утриматися.

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

*Пацієнти з печінковою і нирковою недостатністю.* Препарат з обережністю призначають пацієнтам з 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 до 80 мл/хв) не впливає помітно на фармакокінетику гемцитабіну.

### ***Побічні реакції.***

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

*З боку кровотворної і лімфатичної систем:* оскільки гемцитабін пригнічує функцію кісткового мозку, анемія, лейкопенія та тромбоцитопенія можуть з'являтися після застосування препарату. Повідомлялося також про фебрильну нейтропенію.

*З боку травного тракту:* часто – порушення печінкових тестів, але, як правило, вони транзиторні, не прогресують та рідко потребують припинення лікування, підвищення рівня білірубину, діарея, стоматит, запор; дуже часто – нудота, як з блюванням так і без, ішемічний коліт. Ці побічні дії рідко потребують зміни дозування та легко коригуються протиблювотними засобами.

*З боку шкіри:* часто – висипання, що супроводжувалися свербіжем, облісіння (з мінімальною втратою волосся); рідко повідомлялося про виразки та пухирцеві формування; дуже рідко – десквамація, бульозні висипання на шкірі, десквамація, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла.

*З боку респіраторної системи:* часто – задишка (найбільша частота спостерігалася у хворих на рак легень); рідко – бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт. Про вплив на легені, інколи дуже сильний (такий як набряк легенів, інтерстиціальний пневмоніт або респіраторний дистрес-синдром у дорослих), повідомлялося рідко. Етіологія цих проявів невідома. Якщо такі явища розвиваються, слід подумати про припинення лікування Гемцитабіном медак. Поліпшити стан можна, завчасно вживши заходів симптоматичної терапії.

*З боку опорно-рухового апарату:* часто – біль у спині, міалгія.

*Загальні розлади:* дуже часто – грипоподібні симптоми (гарячка, головний біль, озноб), міалгія, астенія, відсутність апетиту; часто – кашель, риніт, нездужання, підвищена пітливість, розлади сну - як сонливість, так і безсоння. Повідомлялося про набряки, зокрема периферичні (в тому числі на обличчі), що зникали після припинення лікування; рідко – шкірні реакції в місці ін'єкції.

*Гіперчутливість:* дуже рідко – анафілактоїдна реакція, радіотоксичність.

*З боку серцево-судинної системи:* рідко – інфаркт міокарда, артеріальна гіпотензія, суправентрикулярні аритмії; дуже рідко – периферичні васкуліти, гангрена.

*З боку нервової системи:* цереброваскулярні розлади.

*З боку сечостатевої системи:* часто – помірна протеїнурія і гематурія. Клінічні дані, пов'язані з гемолітико-уремічним синдромом, рідко відзначались у пацієнтів, які отримували Гемцитабін медак. Введення препарату потрібно припинити при появі перших ознак будь-якого доказу мікроангіопатичної гемолітичної анемії, наприклад при швидкому падінні вмісту гемоглобіну із супровідною тромбоцитопенією, підвищенні рівня білірубину 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.

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівня печінкових трансаміназ (АлАт та АсАт), лужної фосфатази, тяжка гепатотоксичність, що призводила до печінкової недостатності та смерті.

*Ушкодження, отруєння та ускладнення при проведенні процедури:* повідомлялося про реакції на опромінення.

### ***Передозування.***

*Симптоми:* клінічно допустима токсичність спостерігалася при призначенні дози до 5,7 г/м<sup>2</sup> шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії кожні 2 тижні.

*Лікування.* У випадку підозри на передозування необхідно здійснювати контроль стану пацієнта, проводити відповідні аналізи крові, за необхідності призначається симптоматична терапія. Відомого антидоту на випадок передозування гемцитабіну немає.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Не застосовують.

## **Діти.**

Дані досліджень недостатні для визначення ефективності та безпеки застосування гемцитабіну дітям.

## **Особливі заходи безпеки.**

**Застереження.** Збільшення тривалості і частоти введення доз підвищують токсичність.

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

**Застереження.**

**Лабораторні показники.** Пацієнтам, які лікуються гемцитабіном, перед кожною дозою необхідно перевіряти кількість тромбоцитів, лейкоцитів і гранулоцитів. Доза Гемцитабіну медак може зменшуватись або можна відкласти введення дози за наявності гематологічної токсичності. Періодично слід проводити лабораторну оцінку ниркових та печінкових показників.

Введення гемцитабіну при метастазах у печінці, при гепатиті та алкоголізмі в анамнезі, а також при цирозі печінки може призвести до збільшення печінкової недостатності.

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

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

**Вплив на фертильність.** Гемцитабін спричиняв у мишей-самців оборотний гіосперматогенез, залежний від дози і схеми застосування препарату, але жодного впливу на фертильність самок не спостерігалось.

## **Особливості застосування.**

**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 звернутись до лікаря. У випадку потрапляння розчину на шкіру негайно промийте шкіру водою.

**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 Гемцитабіну медак після приготування розчину становить 40 мг/мл. При концентраціях понад 40 мг/мл може бути неповне 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 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 враховує об'єм заміщення ліофілізату. Збовтати, щоб розчинити. Можливе подальше розведення приготованого розчину 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій без консервантів. Отриманий розчин може бути прозорим або злегка жовтуватим.
3. Засоби для парентерального введення повинні оглядатись перед введенням візуально на наявність сторонніх часток і зміну забарвлення. За наявності сторонніх часток розчин не може застосовуватись. Будь-які невикористані частини лікарського засобу або відходи повинні бути знищені відповідно до чинного законодавства.

## **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.**

Оскільки Гемцитабін медак може спричинити сонливість, пацієнтам необхідно уникати експлуатації технічних засобів, керування автомобілем, доки побічні явища не зникнуть.

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

**Радіотерапія.** Супутня (разом 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. В одному випробуванні, де Гемцитабін медак у дозі 1000 мг/м<sup>2</sup> вводився протягом періоду до 6 тижнів разом із терапевтичним опромінюванням грудної клітки пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів, спостерігалася значна токсичність у вигляді тяжкого і потенційно загрозливого для життя пацієнта мукозиту, езофагіту та пневмоніту, особливо у пацієнтів, для лікування яких застосовувалася радіотерапія у великих дозах (медіана лікування обсягом 4,795 см<sup>3</sup>). Оптимальний режим безпечного застосування Гемцитабіну медакз терапевтичними дозами опромінення ще не визначений для всіх типів пухлин. Несупутня радіотерапія (> 7 днів). Аналіз даних не виявив підвищення токсичності при застосуванні Гемцитабіну медак понад 7 днів до чи після опромінення. Дані показують, що застосування гемцитабіну можна починати після того, як гострі ефекти опромінення минають або щонайменше через тиждень після радіотерапії.

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

### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** 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. Гемцитабін (dFdC) 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. Цей фермент каталізує реакції, внаслідок яких утворюються дезоксинуклеозидтрифосфати для синтезу ДНК, що спричиняє зменшення концентрації дезоксинуклеозидів взагалі і особливо концентрації dCTP. По-друге, dFdCTP конкурують з dCTP при побудові ДНК (самопотенціювання). Таким чином, зменшення внутрішньоклітинної концентрації dCTP робить можливим приєднання трифосфатних нуклеозидів до ланцюга ДНК. Іпсилон ДНК-полімерази неспроможні усунути гемцитабін і відновлювати ланцюги ДНК, що синтезуються. Після приєднання внутрішньоклітинних метаболітів гемцитабіну до ДНК 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.** Гемцитабін швидко виводиться з плазми, головним чином шляхом метаболізму в неактивні метаболіти 2'-дезоксид-2',2'-дифтороуридин (dFdU). Менше 10 % внутрішньовенно введеної дози виділяється із сечею у вигляді незміненого гемцитабіну. Гемцитабін і метаболіти dFdU - це єдині сполуки, виявлені в плазмі крові, вони становлять 99 % зв'язаних з препаратом продуктів, що виділяються із сечею. Зв'язування гемцитабіну з білками плазми незначне.

Аналіз фармакокінетичних даних досліджень одноразових і багаторазових доз у різних груп населення показують, що на об'єм розподілу значною мірою впливає стать. Ці ефекти є наслідком відмінності в концентрації гемцитабіну в плазмі і в інтенсивності виведення (період напіввиведення) із системи циркуляції. Загальний кліренс знаходився в межах від 40 до 130 л/г/мі приблизно на 30 % нижче у жінок, ніж у чоловіків. За рекомендованої тривалості вливання період напіввиведення становить 32 - 94 хв.

### **Фармацевтичні характеристики.**

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

### **Несумісність.**

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

**Термін придатності.**

3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

**Упаковка.**

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

По 1 флакону вміщують у коробку з картону пакувального.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціалпрепарате мбХ Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate m.b.H.

**Місцезнаходження.**

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany