

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22.07.2019 № 1653
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14136/01/01
№ UA/14136/01/02
№ UA/14136/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ГЕМЦИТАБІН-ВІСТА
(GEMCITABINE-VISTA)

Склад:

діюча речовина: гемцитабін;

1 флакон містить гемцитабіну гідрохлориду 228 мг або 1140 мг, або 2280 мг, що еквівалентно 200 мг або 1000 мг, або 2000 мг гемцитабіну;

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

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для розчину для інфузій.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цитотоксична активність у клітинних культурах.

Гемцитабін проявляє значну цитотоксичну дію на різні види людських клітин раку та культивовані мишачі клітини раку. Гемцитабін проявляє 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. *In vitro* цитотоксична дія гемцитабіну залежить від концентрації і часу.

Протипухлинна дія на доклінічних моделях.

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

Механізм дії.

Гемцитабін проявляє 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. *In vitro* цитотоксична дія гемцитабіну залежить від концентрації і часу.

Гемцитабін (dFdC) є антиметаболітом піримідину, метаболізується внутрішньоклітинно під впливом нуклеозидкінази до активних дифосфатних (dFdCDP) і трифосфатних (dFdCTP) нуклеозидів. Цитотоксична дія гемцитабіну зумовлена інгібуванням синтезу ДНК двома активними метаболітами – дифосфатним і трифосфатним нуклеозидами.

По-перше, дифосфатний нуклеозид (dFdCDP) інгібує рибонуклеотидредуктазу. Цей фермент каталізує реакції, внаслідок яких утворюються дезоксинуклеозидтрифосфати (dCTP), для синтезу ДНК, що спричиняє зменшення концентрації дезоксинуклеозидів узагалі і особливо концентрації dCTP. По-друге, dFdCTP, інкорпоровуючись у ДНК, конкурує з dCTP.

Так само деякі кількості гемцитабіну можуть інкорпоровуватися у РНК. Зниження реєстраційного дос'є

внутрішньоклітинної концентрації dCTP уможливорює включення трифосфатних нуклеозидів у ланцюжок ДНК. Іпсилон-ДНК-полімерази не спроможні усувати 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 і запрограмованої загибелі клітини, відомої як апоптоз.

Фармакокінетика.

Фармакокінетику гемцитабіну вивчали у ході семи досліджень з участю 353 пацієнтів. У дослідженні брали участь 121 жінка і 232 чоловіки віком від 29 до 79 років. Приблизно 45 % цих пацієнтів страждали на недрібноклітинний рак легені, а у 35 % був діагностований рак підшлункової залози. При застосуванні препарату у дозах від 500 до 2592 мг/м² за допомогою інфузій протягом 0,4-1,2 години були отримані такі фармакокінетичні параметри.

Абсорбція.

Пікові концентрації у плазмі крові (отримані протягом 5 хвилин після завершення інфузії) 3,2-45,5 мкг/мл. Концентрації у плазмі крові основного компонента після введення дози концентрацією 1000 мг/м² упродовж 30 хвилин перевищували 5 мкг/мл через приблизно 30 хвилин після завершення інфузії та перевищували 0,4 мкг/мл ще через 1 годину.

Розподіл.

Об'єм розподілу у центральній крові 12,4 л/м² – у жінок і 17,5 л/м² – у чоловіків (індивідуальна варіабельність становить 91,9 %).

Об'єм розподілу у периферичній крові 47,4 л/м² (не залежав від статі).

Зв'язування з протеїнами плазми незначне і ним можна знехтувати.

Метаболізм

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

Виведення.

Системний кліренс від 29,2 л/ч/м² до 92,2 л/ч/м², залежно від статі та віку (індивідуальна варіабельність становить 52,2 %). Кліренс у жінок був приблизно на 25 % нижчий, ніж у чоловіків. Незважаючи на свою стрімкість, кліренс у чоловіків і жінок знижується з віком. При застосуванні гемцитабіну у рекомендованій дозі 1000 мг/м² за допомогою інфузії протягом 30 хвилин низький кліренс у жінок і чоловіків не є приводом для зменшення дози препарату.

Виведення із сечею: менше 10 % препарату виділяється у незмінному вигляді.

Нирковий кліренс 2-7 л/ч/м².

Час напіввиведення від 42 до 94 хвилин залежно від віку і статі. При застосуванні препарату у рекомендованих дозах процес виведення гемцитабіну повинен бути практично завершений через 5-11 годин після початку інфузії. При застосуванні гемцитабіну 1 раз на тиждень препарат не акумулюється.

Кількість препарату, яка виводиться за 1 тиждень, 92-98 %, з яких 99 % виводиться із сечею, в основному у вигляді dFdU, 1 % дози виводиться з калом.

Кінетика dFdCTP

Цей метаболіт виявляється у мононуклеарах периферичної крові.

Час повного виведення – 0,7-12 годин.

Внутрішньоклітинні концентрації підвищуються пропорційно до дози гемцитабіну (35-350 мг/м²/30 хв), даючи стаціонарні концентрації, що становлять 0,4-5 мкг/мл. При концентраціях гемцитабіну у плазмі крові понад 5 мкг/мл концентрація dFdCTP у мононуклеарних клітинах не збільшується, що свідчить про насичуваність процесу утворення цього метаболіту. Початкові плазмові концентрації після застосування препарату у дозі 1000 мг/м²/30 хв перевищують 5 мкг/мл приблизно через 30 хвилин після завершення інфузії та 0,4 мкг/мл протягом подальшої години.

реєстраційного досьє

реєстраційного досьє

Кінетика dFdU

Пікові концентрації у плазмі крові (через 3-15 хвилин після завершення інфузії препарату у дозі 1000 мг/м² протягом 30 хв) 28-52 мкг/мл.

Концентрація після введення препарату 1 раз на тиждень – 0,07-1,12 мкг/мл, акумуляція не спостерігається.

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

Утворення dFdU з початкового сполучення 91-98 %.

Середній об'єм розподілу у центральній крові – 18 л/м² (у діапазоні 11-22 л/м²).

Середній стаціонарний об'єм розподілу (Vss) – 150 л/м² (у діапазоні 96-228 л/м²).

У тканинах розподіляється екстенсивно.

Середній кліренс – 2,5 л/год/м² (у діапазоні 1-4 л/ч/м²).

Виведення із сечею повне.

Комбінація гемцитабіну з карбоплатином

При застосуванні у комбінації з карбоплатином фармакокінетика гемцитабіну не змінюється.

Комбінація гемцитабіну з паклітакселом

Аналіз фармакокінетичних даних показав, що при застосуванні комбінації гемцитабіну з паклітакселом фармакокінетика препаратів не змінюється.

Порушення функцій нирок.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак жовчних проток.

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

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

Рак легенів недрібноклітинний. Гемцитабін у комбінації з цисплатином показаний як препарат першої лінії для лікування пацієнтів з локально прогресуючим або 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 або метастатичною епітеліальною карциномою яєчників. Гемцитабін показаний для лікування пацієнтів з рецидивом епітеліальної карциноми яєчників після періоду ремісії, що становив не менше 6 місяців, після попередньої терапії у першій лінії препаратами платини.

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

Протипоказання.

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

Особливі заходи безпеки.

Особливості приготування розчину для інфузії.

Як і у випадку з іншими цитостатиками, слід приділяти велику увагу приготуванню та застосуванню розчину для інфузій. До роботи з цитотоксичними препаратами вагітні не допускаються. Відновлення препарату необхідно здійснювати персоналу, який пройшов відповідну підготовку. Приготування розчину для інфузій потрібно проводити у захисному боксі та з використанням рукавичок і захисних плащів. Якщо робота у захисному боксі

реєстраційного досьє

Відомості з матеріалами
реєстраційного досьє
[Підпис]

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Специфічних досліджень взаємодії гемцитабіну не проводили.

Радіотерапія.

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

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

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

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

Інші.

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

Особливості застосування.

При збільшенні тривалості інфузії і частоти введення доз підвищується токсичність.

Гематологічна токсичність. Застосування Гемцитабіну-Віста може спричинити мієлосупресію, що проявляється у лейкопенії, тромбоцитопенії та анемії, а це в окремих випадках вимагає припинення лікування. Лікування пацієнтів з порушенням кістково-мозкової функції слід розпочинати з обережністю. Як і при застосуванні інших методів цитотоксичної терапії, при застосуванні Гемцитабіну-Віста з одночасним використанням інших методів хіміотерапії слід враховувати можливість виникнення кумулятивної мієлосупресії.

Пацієнти, які одержують Гемцитабін-Віста, повинні перебувати під пильним наглядом. Перед початком кожного курсу необхідно перевіряти кількість тромбоцитів, лейкоцитів і гранулоцитів. Дозу Гемцитабіну-Віста можна зменшувати або можна відкласти введення дози у разі виявлення пригнічення кісткового мозку (мієлосупресії). У той же час мієлосупресія є короткотривалою та найчастіше не призводить до зменшення дози засобами припинення терапії.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Handwritten signature

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

Печінкова та ниркова недостатність. Застосування Гемцитабіну-Віста пацієнтам із супутніми метастазами у печінці чи гепатитом, алкоголізмом або цирозом печінки в анамнезі може призвести до збільшення печінкової недостатності. Періодично слід проводити лабораторну оцінку ниркових та печінкових показників (включаючи вірусологічні дослідження).

Гемцитабін-Віста слід з обережністю призначати пацієнтам з печінковою недостатністю або нирковою недостатністю, оскільки в ході клінічних досліджень одержано недостатньо даних, щоб рекомендувати точні дози для таких пацієнтів.

Супутня радіотерапія.

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

Живі вакцини.

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

Синдром зворотної задньої енцефалопатії.

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

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

Серцево-судинна система. Через ризик розвитку серцевих або судинних порушень, пов'язаних із застосуванням гемцитабіну, особливу увагу слід приділяти при призначенні Гемцитабіну-Віста пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі.

Синдром «капілярного просочування».

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

Респіраторна система.

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

Видільна та сечостатева система.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Гемолітико-уремічний синдром (ГУС.)

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

Фертильність.

У ході досліджень фертильності гемцитабін спричиняв у мишей-самців гіпосперматогенез. Таким чином, чоловікам, які отримують лікування гемцитабіном, не рекомендується планувати народження дітей у ході та впродовж 6 місяців після терапії. Зважаючи на можливість втрати фертильності внаслідок терапії гемцитабіном, чоловікам рекомендується вжити заходів щодо зберігання сперми перед початком лікування.

Згідно з доклінічними даними гемцитабін є мутагенним у мутаційному тесті *in vitro* та у мікронуклеарному тесті на клітинах кісткового мозку *in vivo*.

Натрій.

Пацієнтам, які знаходяться на контрольованій натрієвій дієті, слід враховувати вміст натрію у наступній кількості:

1 флакон Гемцитабіну-Віста, дозування по 200 мг, містить 3,56 мг (<1 ммоль) натрію, тобто натрій майже відсутній.

1 флакон Гемцитабіну-Віста, дозування по 1000 мг, містить 17,81 мг (<1 ммоль) натрію, тобто натрій майже відсутній.

1 флакон Гемцитабіну-Віста, дозування по 2000 мг, містить 35,6 мг (>1 ммоль) натрію, тобто натрій майже відсутній.

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 у ході лікування гемцитабіном та повідомляти лікаря про те, що вони завагітніли під час застосування гемцитабіну.

Годування груддю.

Невідомо, чи проникає гемцитабін у грудне молоко і не виключена поява побічних реакцій у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні. Тому слід припинити годування груддю впродовж лікування гемцитабіном.

Фертильність.

У ході досліджень фертильності гемцитабін спричиняв у мишей-самців гіпосперматогенез. Таким чином, чоловікам, які отримують лікування гемцитабіном, не рекомендується планувати народження дітей у ході та впродовж 6 місяців після терапії. Зважаючи на можливість втрати фертильності внаслідок терапії гемцитабіном, чоловікам рекомендується вжити заходів щодо зберігання сперми перед початком лікування.

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

Жодних досліджень щодо вивчення здатності впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботи з іншими механізмами не проводили. Оскільки Гемцитабін-Віста 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.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Спосіб застосування та дози.

Гемцитабін необхідно застосовувати лише у відділеннях, що спеціалізуються на проведенні цитотоксичної хіміотерапії, під наглядом лікаря, який має досвід проведення протипухлинної хіміотерапії.

Рекомендовані дози.

Рак жовчних проток.

Моноterapia. Дорослі. Рекомендована доза Гемцитабін-Віста – 1000 мг/м^2 , що слід вводити внутрішньовенно впродовж 30 хвилин. Інфузію проводити 1 раз на тиждень 3 тижні поспіль, потім 1 тиждень перерва. Цей чотиритижневий цикл повторювати. Зменшення дози з кожним циклом або впродовж якогось 1 циклу може відбуватися залежно від величини токсичності, якої зазнає пацієнт.

Комбіноване застосування. Дорослі. Гемцитабін-Віста у комбінації з цисплатином: рекомендується застосовувати цисплатин 70 мг/м^2 у 1-й день циклу шляхом внутрішньовенної інфузії, далі вводити Гемцитабін-Віста у дозі 1250 мг/м^2 . Гемцитабін-Віста вводити у 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.

Рак легенів недрібноклітинний

Моноterapia. Дорослі. Рекомендована доза становить 1000 мг/м^2 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^2 поверхні тіла та вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 30 хвилин 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, якої зазнає хворий. Цисплатин вводити рекомендованою дозою $75\text{-}100 \text{ мг/м}^2$ 1 раз на 3 тижні циклу.

Рак підшлункової залози

Дорослі. Рекомендована доза Гемцитабін-Віста становить 1000 мг/м^2 , що вводиться шляхом внутрішньовенного вливання впродовж 30 хвилин 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 сечового міхура

Комбіноване застосування. Дорослі. Рекомендована доза Гемцитабін-Віста – 1000 мг/м^2 , 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^2 у перший день після Гемцитабін-Віста або в другий 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 молочної залози

Комбіноване застосування. Дорослі. Гемцитабін-Віста у комбінації з паклітакселом рекомендовано вводити у такому режимі: паклітаксел (175 мг/м^2) вводити у 1-й день впродовж 3-годинної внутрішньовенної інфузії, після нього вводити гемцитабін (1250 мг/м^2) 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, якої зазнає хворий. Перед першим введенням комбінації гемцитабіну та паклітакселу у пацієнтів має бути абсолютна кількість гранулоцитів щонайменше $1500 (\times 10^6 / \text{л})$.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Handwritten signature

Рак яєчників

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

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

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, якої зазнає пацієнт.

Загалом при виявленні негематологічної токсичності значного ступеня (Ступінь III або IV), крім нудоти або блювання, дозу Гемцитабін-Віста 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 одержують Гемцитабін-Віста, перед застосуванням кожні дози слід визначати кількість тромбоцитів і гранулоцитів. Абсолютна кількість гранулоцитів перед початком циклу повинна становити не менше $1500 (\times 10^6/\text{л})$, а тромбоцитів – $100000 (\times 10^6/\text{л})$.

Упродовж циклу лікування.

У разі необхідності дозу Гемцитабіну-Віста можна зменшувати або можна відкласти введення дози при наявності гематологічної токсичності, як описано нижче:

Модифікація дози Гемцитабіну-Віста 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-Віста(%)
> 1000	та	> 100000	100
500-1000	чи	50000-100000	75
< 500	чи	< 50000	Відкласти введення дози*

*Від введення дози впродовж циклу слід утримуватися, 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 показаннями: рак молочної залози при комбінованому застосуванні з паклітакселем			
Абсолютна кількість гранулоцитів ($\times 10^6/\text{л}$)		Кількість тромбоцитів ($\times 10^6/\text{л}$)	Відсоток стандартної дози Гемцитабін-Віста (%)
> 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 $1500 (\times 10^6/\text{л})$, а тромбоцитів – $100000 (\times 10^6/\text{л})$.

Модифікація дози Гемцитабіну впродовж циклу лікування за показаннями: 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 Гемцитабін-Віста (%)
		Узгоджено з матеріалом реєстраційного доосьє	Узгоджено з матеріалом реєстраційного доосьє

> 1500	та	≥ 100000	100
1000- 1500	чи	75000-100000	50
< 1000	чи	< 75000	відкласти введення дози*

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

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

Дози Гемцитабіну слід зменшити до 75 % від первісної дози, що вводилася на початку лікування, у випадку таких проявів гематологічної токсичності:

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

Методи застосування

Гемцитабін добре переноситься впродовж проведення інфузії і його можна вводити при амбулаторному лікуванні. У випадку екстравазації необхідно негайно зупинити введення інфузії та продовжити введення в іншу судину. Необхідно ретельно контролювати стан пацієнта після проведення інфузії.

Особливі групи пацієнтів.

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

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

Пацієнти з печінковою або нирковою недостатністю.

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

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

Відповідно до значень розчинності максимальна концентрація для Гемцитабіну-Віста після приготування розчину становить 40 мг/мл. При концентраціях понад 40 мг/мл може бути неповне розчинення препарату, тому таких концентрацій потрібно 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, або 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій у флакон, що містить 2000 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), та 52,6 мл (флакони, що містять 2000 мг гемцитабіну). Збовтати, щоб розчинити. Кожне з цих розведень забезпечує концентрацію гемцитабіну 38 мг/мл, що враховує об'єм заміщення ліофілізату. Можливе подальше розведення приготованого розчину 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій без консервантів. Отриманий розчин може бути прозорим або злегка жовтуватого кольору.

3. Засоби для парентерального введення необхідно перевіряти перед введенням на наявність сторонніх часток і зміну забарвлення. При наявності сторонніх часток – розчин не можна застосовувати.

Невикористаний розчин або відходи слід знищити відповідно до чинного законодавства.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось
узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось

СН І УМед

Діти.

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

Передозування.

Відомого антидоту на випадок передозування гемцитабіну немає. Клінічно допустима токсичність спостерігалася при призначенні дози до 5700 мг/м² шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії кожні 2 тижні. У випадку підозри на передозування необхідно здійснювати контроль стану пацієнта з проведенням відповідних аналізів крові, у разі необхідності слід призначати симптоматичну терапію.

Побічні реакції.

Найпоширенішими небажаними реакціями, пов'язаними з лікуванням гемцитабіном, про які найчастіше повідомляли: нудота та блювання, підвищення активності печінкових трансаміназ (АСТ/АЛТ) і лужної фосфатази спостерігалися приблизно у 60 % пацієнтів; про протеїнурію і гематурію повідомляли приблизно у 50 % пацієнтів; задишка спостерігалася у 10-40 % пацієнтів (найбільша частота спостерігалась хворих на рак легенів); алергічні шкірні реакції спостерігалися у 25 % пацієнтів, а у 10 % вони супроводжувалися свербіжем.

Частота і тяжкість небажаних реакцій залежать від дози гемцитабіну, швидкості інфузії та інтервалів між введеннями. Дозозалежні небажані реакції включають зниження рівня тромбоцитів, лейкоцитів і гранулоцитів. При комбінованій хіміотерапії частота і тяжкість побічних ефектів зростають.

Таблиця з побічними реакціями та частотою появи.

У кожній групі побічні реакції надані у порядку зменшення проявів, з 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
З боку кровотворної та лімфатичної системи	Дуже часто • Лейкопенія (Нейтропенія III ступеня = 19,3 %; IV ступеня = 6 %) Пригнічення кісткового мозку найчастіше є за силою від незначного до помірного та найбільше впливає на кількість гранулоцитів • Тромбоцитопенія • Анемія Часто • Фебрильна нейтропенія Дуже рідко • Тромбоцитоз
З боку імунної системи	Дуже рідко • Анафілактоїдна реакція
З боку метаболізму та харчування	Часто • Анорексія
З боку нервової системи	Часто • Головний біль • Сонливість • Безсоння Нечасто • Порушення мозкового кровообігу Дуже рідко • Синдром зворотної задньої енцефалопатії

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

3 боку серцево-судинної системи	Нечасто • Аритмії, найчастіше суправентрикулярні за походженням • Серцева недостатність Рідко • Інфаркт міокарда • Клінічні прояви периферичного васкуліту та гангрени • Артеріальна гіпотензія Дуже рідко • Синдром «капілярного просочування»
3 боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Дуже часто • Задишка (найчастіше легка та проходить без лікування) Часто • Кашель • Риніт Нечасто • Інтерстиціальний пневмоніт • Бронхоспазм (найчастіше легкий та транзиторний, але може виникнути необхідність парентерального лікування) Рідко • набряк легень • Дистрес-синдром у дорослих
3 боку травної системи	Дуже часто • Нудота • блювання Часто • Діарея • Стоматит та поява виразок у ротовій порожнині • Запор Дуже рідко • Ішемічний коліт
3 боку гепатобіліарної системи	Дуже часто • Підвищення рівнів печінкових ферментів, таких як аспартат-амінотрансфераза (AST), аланін-амінотрансфераза (ALT) та лужна фосфатаза Часто • Підвищення рівнів білірубіну Нечасто • Серйозна гепатотоксичність, що призводить до печінкової недостатності та летального наслідку Рідко • Підвищення рівнів гамма-глутамілтрансферази (GGT)
3 боку шкіри та підшкірної тканини	Дуже часто • Алергічні висипання на шкірі, які часто супроводжуються свербіжем • Облисіння Часто • Свербіж • Пітливість Рідко • Тяжкі шкірні реакції, зокрема десквамація, та бульозні

узгоджено з матеріалами

реєстраційного досьє

реєстраційний

№ 4

1/10/2023

	висипання на шкірі • Виразки • Пухирцеві формування • Злущування Дуже рідко • Токсичний епідермальний синдром • Синдром Стівенса-Джонсона
З боку опорно-рухового апарату	Часто • Біль у спині • Міалгія
З боку видільної та сечостатевої системи	Часто • Гематурія • Помірна протеїнурія Нечасто • Ниркова недостатність • Гемолітичний уремичний синдром
Загальні розлади	Дуже часто • Грипоподібні симптоми, про які найчастіше повідомляли: пропасниця, головний біль, озноб, міалгія, астенія та відсутність апетиту. Кашель, риніт, нездужання, пітливість та розлади сну – симптоми, про які також було повідомлено. • набряки, зокрема периферичні (у тому числі на обличчі), що зникали із припиненням лікування Часто • Пропасниця • Астенія • Озноб Рідко • Помірні шкірні реакції у місці ін'єкції
Ушкодження, отруєння та ускладнення при проведенні процедури	Рідко • Радіотоксичність • «Радіаційна пам'ять»

Комбіноване застосування при раку молочної залози.

Частота випадків явищ гематологічної токсичності III та IV ступеня, 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, 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=259)	
	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)*

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

СВ

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 нейтропатія	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Сенсорна нейтропатія	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

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

Комбіноване застосування при раку сечового міхура

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

Комбіноване застосування при раку яєчників

Побічні явища III та IV ступеня при монотерапії паклітакселом 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 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Фебрильна нейтропенія	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Інфекція без нейтропенії	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Явище сенсорної нейропатії також спостерігалася частіше при комбінованому застосуванні порівняно із застосуванням тільки карбоплатину.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Термін придатності. 3 роки.

Відновлені розчини Гемцитабіну-Віста залишаються хімічно та фізично стабільними протягом 24 годин при зберіганні при температурі не вище 25 °С.

З мікробіологічної точки зору, розведений розчин слід застосовувати негайно.

Розчини відновленого гемцитабіну забороняється охолоджувати, оскільки можлива кристалізація.

Умови зберігання.

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

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.

Упаковка.

По 200 мг або 1000 мг, або 2000 мг гемцитабіну у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Актавіс Італія С.п.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Віа Пастер, 10 - 20014 Нервіано (Мілан), Італія.

Дата останнього перегляду.



текст узгоджено

Снібок В.В. СРЛ 19.03.2019

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосье

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосье

