

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**02.03.2017 № 236**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№UA/15835/01/01**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ГЕМЦИМЕДА**  
**(GEMCIMEA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* гемцитабін;

1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 40 мг гемцитабіну (у формі гемцитабіну гідрохлориду);

*допоміжні речовини:* кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій.

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

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

Код АТХ L01B C05.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Гемцитабін забезпечує вірогідний цитотоксичний вплив на різні клітинні культури пухлин миші та людини. Дія гемцитабіну залежить від фази клітинного циклу. Препарат, у першу чергу, знищує клітини, в яких відбувається синтез ДНК (S-фаза), та в певних умовах блокує перехід з G1-фази у S-фазу клітинного циклу. Цитотоксичний ефект гемцитабіну *in vitro* залежить від його концентрації та тривалості впливу.

Гемцитабін (dFdC), який є антиметаболітом піримідину, піддається метаболічному перетворенню на внутрішньоклітинному рівні з участю нуклеозидкінази з утворенням активного нуклеозиддифосфату (dFdCDP) та нуклеозидтрифосфату (dFdCTP). Цитотоксичний вплив гемцитабіну зумовлений інгібуванням синтезу ДНК внаслідок подвійного механізму дії метаболітів dFdCDP та dFdCTP. По-перше, dFdCDP пригнічує рибонуклеотидредуктазу, яка є єдиним ферментом – каталізатором реакції утворення дезоксинуклеозидтрифосфатів (dCTP), необхідних для синтезу ДНК. Внаслідок інгібування цього ферменту метаболітом dFdCDP знижується концентрація дезоксинуклеозидів загалом і dCTP зокрема. По-друге, dFdCTP конкурує з dCTP за включення у ланцюг ДНК (самопотенціювання).

Так само у невеликих кількостях гемцитабін також може вбудовуватись у ланцюг РНК. Таким чином, зниження внутрішньоклітинної концентрації dCTP сприяє активнішому включенню dFdCTP у ДНК. ДНК-полімераза епсилон не здатна до виведення вбудованого гемцитабіну та репарації зростаючого ланцюга ДНК. Після вбудовування ДНК гемцитабіну в зростаючий ланцюг ДНК включається ще один нуклеотид. Після цього подальший синтез ДНК повністю блокується (маскований обрив ланцюга). Після включення у ДНК гемцитабін індукує процеси програмованої клітинної смерті, відомі як апоптоз.

*Фармакокінетика.* Фармакокінетичні характеристики гемцитабіну визначались за даними 353 пацієнтів, включених до 7 досліджень, а саме 121 жінки та 232 чоловіків віком від 29 до 79 років. Приблизно 45 % із цих пацієнтів отримували терапію у зв'язку з недрібноклітинним раком легенів та 35 % – у зв'язку з раком підшлункової залози. При введенні гемцитабіну

дозами від 500 до 2592 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом внутрішньовенних інфузій тривалістю від 0,4 до 1,2 години були визначені такі фармакокінетичні характеристики.

Максимальна концентрація гемцитабіну у плазмі крові (досягала протягом 5 хвилин після закінчення інфузії) становила від 3,2 до 45,5 мкг/мл. При введенні дозою 1000 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом 30-хвилинних внутрішньовенних інфузій концентрація початкової сполуки у плазмі крові перевищувала 5 мкг/мл протягом приблизно 30 хвилин після закінчення інфузії та понад 0,4 мкг/мл ще протягом години.

#### Розподіл.

Об'єм розподілу гемцитабіну в центральному відділі становив 12,4 л/м<sup>2</sup> для жінок та 17,5 л/м<sup>2</sup> для чоловіків (індивідуальне коливання показників становить 91,9 %). Об'єм розподілу гемцитабіну в периферичному відділі становив 47,4 л/м<sup>2</sup> та не залежав від статі.

Зв'язування гемцитабіну з білками плазми крові є незначним.

Тривалість періоду напіввиведення коливається від 42 до 94 хвилин, залежно від віку та статі пацієнта. При дотриманні рекомендованого режиму дозування повне напіввиведення гемцитабіну відбувається протягом 5-11 годин після початку інфузії. При введенні 1 раз на тиждень гемцитабін не накопичується в організмі.

#### Метаболічне перетворення.

Гемцитабін піддається швидкому метаболічному перетворенню з участю цитидиндезамінази у печінці, нирках, крові та інших тканинах. Внаслідок внутрішньоклітинного метаболічного перетворення гемцитабіну утворюється гемцитабіну моно-, ди- та трифосфат (dFdCMP, dFdCDP і dFdCTP), з яких активними метаболітами 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.

Показники системного виведення гемцитабіну коливаються від 29,2 до 92,2 л/год/м<sup>2</sup> залежно від статі та віку пацієнта (індивідуальне коливання показників становить 52,2 %). Показники виведення препарату з організму жінок є приблизно на 25 % нижчими, ніж з організму чоловіків. Показник виведення гемцитабіну знижується з віком як у жінок, так і в чоловіків, хоча виведення залишається швидким. При введенні гемцитабіну рекомендованою дозою 1000 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом 30-хвилинних внутрішньовенних інфузій знижені показники виведення препарату як у жінок, так і чоловіків не є підставою для зниження дози гемцитабіну.

Виведення із сечею: менше 10 % введеного препарату виводиться із сечею в незміненому вигляді.

Показники ниркового кліренсу коливаються від 2 до 7 л/год/м<sup>2</sup>.

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

#### Кінетика dFdCTP.

Цей метаболіт виявляється у моноклеарних клітинах периферичної крові, отже, наведена нижче інформація стосується саме цих клітин. При введенні гемцитабіну дозами від 35 до 350 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом 30-хвилинних внутрішньовенних інфузій рівноважна внутрішньоклітинна концентрація dFdCTP пропорційно зростає з 0,4 до 5 мкг/мл. При концентрації гемцитабіну у плазмі крові понад 5 мкг/мл концентрація dFdCTP у моноклеарних клітинах не збільшується, що свідчить про насичуваність цих клітин.

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 дозою 1000 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла) 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 очевидного накопичення.

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

Утворення dFdU з початкової сполуки – 91-98 %.

Середній об'єм розподілу dFdU у центральному відділі – 18 л/м<sup>2</sup> (діапазон – 11-22 л/м<sup>2</sup>).

Середній об'єм розподілу dFdU при динамічній рівновазі (V<sub>ss</sub>) – 150 л/м<sup>2</sup> (діапазон – 96-228 л/м<sup>2</sup>).

Тканинний розподіл екстенсивний.

Середній кліренс dFdU – 2,5 л/год/м<sup>2</sup> (діапазон 1-4 л/год/м<sup>2</sup>).

Виведення із сечею повне.

Комбінована терапія гемцитабіном та паклітакселом.

При комбінованому застосуванні гемцитабіну і паклітакселу фармакокінетичні характеристики обох препаратів не змінюються.

Комбінована терапія гемцитабіном та карбоплатином.

При комбінованому застосуванні гемцитабіну і карбоплатину фармакокінетичні характеристики обох препаратів не змінюються.

Порушення функції нирок.

Ниркова недостатність легкого або помірного ступеня (рівень гломерулярної фільтрації – від 30 до 80 мл/хв) не завдає стійкого впливу на фармакокінетичні характеристики гемцитабіну.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

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

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

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

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

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

*Рак підшлункової залози.* Гемцитабін показаний для лікування пацієнтів з 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.***

При приготуванні або утилізації розчину для інфузій необхідно дотримуватись загальних правил безпеки при роботі з речовинами цитотоксичної дії. Готувати розчин для інфузій слід в ізольованому боксі або витяжній шафі для роботи з препаратами цитостатичної дії. При цьому необхідно користуватися захисним одягом (халатом, рукавичками, маскою, захисними окулярами).

При потраплянні розчину препарату в очі можливе їх серйозне подразнення. У такому випадку очі необхідно негайно ретельно промити водою. Якщо подразнення не минає, слід звернутися за медичною допомогою. При потраплянні розчину препарату на шкіру його слід ретельно змити водою.

Невикористані залишки препарату, а також всі інструменти та матеріали, використані при приготуванні розчинів для інфузій та для введення гемцитабіну, слід знищувати з

дотриманням вимог затвердженої процедури утилізації відходів цитотоксичних речовин, а також вимог місцевого законодавства стосовно утилізації небезпечних відходів.

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

Специфічні дослідження взаємодії гемцитабіну не проводилися.

*Супутня променева терапія (інтервал 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/м<sup>2</sup> поверхні тіла впродовж 6 тижнів поспіль у поєднанні з терапевтичним опроміненням ділянки грудної клітки, була відзначена істотна токсичність лікування, що проявляється 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 см<sup>3</sup>). 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 (інтервал 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 взаємодій.* 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.

Гемцимеда, концентрат для розчину для інфузій, необхідно розводити перед використанням. Рекомендується вводити розчин у великі вени, щоб уникнути пошкодження кровоносних судин та запобігти підшкірним крововиливам.

*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 призупиняти 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, з 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 настійно 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  $\leq 7$  днів). Є повідомлення про явища токсичного впливу.

*Вакцинація.* Вакцинація проти жовтої гарячки, 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 зворотної задньої енцефалопатії.*

Повідомлялося про випадки розвитку синдрому зворотної задньої енцефалопатії (PRES) із потенційно тяжкими наслідками у пацієнтів, які отримували гемцитабін як монотерапію або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами. У більшості пацієнтів, які отримували гемцитабін та у яких повідомлялося про синдром 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) діагностують за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ). Синдром зворотної задньої енцефалопатії (PRES) є оборотним станом за умови вжиття належних заходів підтримуючої терапії. Якщо синдром зворотної задньої енцефалопатії (PRES) розвивається в ході застосування гемцитабіну, слід припинити терапію та провести підтримуючі заходи, зокрема контроль артеріального тиску, протисудомну терапію.

*Синдром підвищеної проникності капілярів.* Повідомлялося про розвиток синдрому підвищеної проникності капілярів під час застосування гемцитабіну і як монотерапії, і в складі 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 маси тіла, 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 публікаціях він асоціювався з гострим респіраторним дистрес-синдромом дорослих.

*Легенева токсичність.* Повідомлялося про розвиток побічних ефектів з боку дихальної системи, інколи тяжких (набряк легень, 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 дає змогу 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 уремичного 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 потрібно

відмінити. 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.

Стабільність після відкриття флакона. З мікробіологічної точки зору препарат слід вводити негайно. Якщо препарат не використаний негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання покладається на користувача; як правило, тривалість зберігання не повинна перевищувати 24 годин при температурі 2-8 °С, якщо приготування розчину не було проведено в контрольованих і атестованих стерильних умовах.

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

#### *Застосування у період вагітності*

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

Адекватні дані щодо застосування гемцитабіну вагітним жінкам відсутні. Пацієнткам слід радити використовувати надійні засоби контрацепції у період застосування гемцитабіну і негайно інформувати лікаря у випадках вагітності.

#### *Застосування у період годування груддю*

Невідомо, чи екскретується гемцитабін у грудне молоко, тому не можна виключити розвитку 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 на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводились. Однак є повідомлення про те, що гемцитабін спричинює сонливість, від легкої до середньої, особливо в комбінації з алкоголем. Пацієнтів слід попереджувати про необхідність утримуватись від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, поки не буде визначено, чи спричиняє препарат у них сонливість.

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

Терапію із застосуванням гемцитабіну призначає винятково лікар-онколог, який має достатню кваліфікацію для проведення протипухлинної хіміотерапії.

#### Рекомендований режим дозування

##### *Рак жовчних проток.*

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

*Комбіноване застосування.* Дорослі. Гемцимеда у комбінації з цисплатином: рекомендується застосовувати цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день циклу шляхом внутрішньовенної інфузії, далі вводити гемцитабін у дозі 1250 мг/м<sup>2</sup>. Гемцимеду вводити в 1-й та на 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 можливе залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

### Рак сечового міхура.

*Комбіноване застосування.* Дорослі. Рекомендується доза Гемцимеди 1000 мг/м<sup>2</sup>, яку слід вводити шляхом внутрішньовенної 30-хвилинної інфузії у перший, на восьмий і п'ятнадцятий дні кожного 28-денного циклу у комбінації з цисплатином. Цисплатин дається рекомендованою дозою 70 мг/м<sup>2</sup> у перший день після застосування гемцитабіну або на другий день кожного 28-денного циклу. Потім цей 4-тижневий цикл повторюється. Зменшення дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу можливе залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

### Рак молочної залози.

*Комбіноване застосування.* Дорослі. Гемцимеду у комбінації з паклітакселом рекомендовано вводити у такому режимі: паклітаксел (175 мг/м<sup>2</sup>) вводити у перший день протягом 3-годинної внутрішньовенної інфузії, після нього вводити гемцитабін (1250 мг/м<sup>2</sup>) протягом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії у перший і на восьмий дні кожного 21-денного циклу. Дозу препарату можна зменшувати з кожним циклом або протягом якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає хворий. Перед першим введенням комбінації гемцитабіну та паклітакселу у пацієнтів має бути абсолютна кількість гранулоцитів щонайменше 1,500 (x10<sup>6</sup>/л).

### Рак легенів недрібноклітинний.

*Моноterapia.* Пацієнти літнього віку. Рекомендована доза гемцитабіну становить 1000 мг/м<sup>2</sup>, яку вводять шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії 1 раз на тиждень протягом трьох тижнів, після чого необхідна однотижнева перерва. Чотиритижневий цикл повторюється. Зменшення дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу можливе залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

*Комбіноване застосування.* Дорослі. Рекомендована доза становить 1250 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хв у перший та на восьмий дні кожного 21-денного циклу. Дозу препарату можна зменшувати з кожним циклом або протягом якогось одного циклу залежно від ступеня токсичності, якої зазнає хворий. Цисплатин вводять рекомендованою дозою 75-100 мг/ м<sup>2</sup> 1 раз на 3 тижні циклу.

### Рак яєчників.

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

### Рак підшлункової залози.

Рекомендована доза Гемцимеди становить 1000 мг/м<sup>2</sup>, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хв 1 раз на тиждень протягом 7 тижнів, після чого потрібна тижнева перерва. Наступні цикли складаються зі щотижневих інфузій протягом 3 тижнів поспіль з перервою кожного четвертого тижня. Зменшення дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу можливе залежно від ступеня токсичності, якої 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 протягом якогось одного циклу можливе залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт.

Загалом при виявленні негематологічної токсичності значного ступеня (ступінь III або IV), крім нудоти або блювання, дозу Гемцимеди слід зменшити або відкласти введення дози, залежно від стану пацієнта. Доки токсичність не буде скоригована, від лікування слід утриматися.

### Модифікація дози, пов'язана з гематологічною токсичністю

#### На початку циклу лікування

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

Протягом циклу лікування

У разі необхідності дозу Гемцимеди можна зменшувати або можна відкласти введення дози при наявності гематологічної токсичності відповідно до градації, представленої у таблицях 1 – 3.

Таблиця 1

Модифікація дози гемцитабіну протягом 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 повної дози
> 1000	та	> 100000	100
500-1000	чи	50000-100000	75
< 500	чи	< 50000	відкласти введення дози*

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

Таблиця 2

Модифікація дози гемцитабіну протягом циклу лікування за показаннями: рак молочної залози при комбінованому застосуванні з паклітакселом

Абсолютна кількість гранулоцитів ( $\times 10^6/\text{л}$ )		Кількість тромбоцитів ( $\times 10^6/\text{л}$ )	Відсоток повної дози
> 1200	та	> 75000	100
1000-1200	чи	50000-75000	75
700-1000	та	$\geq$ 50000	50
< 700	чи	< 50000	відкласти введення дози*

\*Введення дози не буде відновлено 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 ( $\times 10^6/\text{л}$ ).

Таблиця 3

Модифікація дози гемцитабіну протягом 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 повної дози
> 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 із гематологічною токсичністю протягом наступних циклів, для усіх показань.

Дозу гемцитабіну необхідно зменшити до 75 % від повної дози, що вводилась на початку лікування, у разі таких проявів гематологічної токсичності:

- Абсолютна кількість гранулоцитів  $< 500 \times 10^6/\text{л}$  протягом понад 5 діб.
- Абсолютна кількість гранулоцитів  $< 100 \times 10^6/\text{л}$  протягом понад 3 діб.
- Фебрильна нейтропенія.
- Кількість тромбоцитів  $< 25\,000 \times 10^6/\text{л}$ .
- Відкладення циклу у зв'язку з проявами токсичності більше ніж на 1 тиждень.

### Метод застосування.

Гемцитабін добре переноситься протягом інфузії, і його можна вводити при амбулаторному лікуванні. У разі виникнення гематоми необхідно негайно зупинити введення та продовжити інфузію 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 печінковою і нирковою недостатністю.* Препарат з обережністю призначать 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 мл/хв до 80 мл/хв) не впливає помітно на фармакокінетику гемцитабіну.

### Спосіб застосування

Гемцитабін добре переноситься пацієнтами під час інфузії, отже, для його введення не потрібна госпіталізація. У разі екстравазації інфузію слід негайно перервати та завершити введення препарату в іншу судину. Після введення препарату пацієнти потребують ретельного моніторингу.

Препарат слід розводити перед застосуванням. Для введення препарату рекомендовано обирати великі судини для запобігання ушкодження судин та екстравазації.

Необхідну кількість розчину слід помістити в інфузійний мішок або пляшку, дотримуючись вимог стерильності. Препарат застосовувати в отриманій концентрації або після подальшого розведення 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози. Розчин ретельно перемішувати, акуратно похитуючи мішок або пляшку.

### ***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 мг/м<sup>2</sup> 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 трансамінз (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 хімотерапії 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; IV 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 легка, що швидко минає без лікування).*

*Поширені: кашель, риніт.*

*Непоширені: інтерстиціальний пневмоніт, бронхоспазм (зазвичай транзиторний і легкого ступеня, проте в окремих випадках може бути необхідна 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 білірубину.*

*Непоширені: серйозні явища гепатотоксичності, включаючи печінкову недостатність та летальні випадки.*

*Рідко поширені: підвищення активності гамма-глутамілтрансферази (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, протеїнурія 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 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.

*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).

*Травми, отруєння та ускладнення процедур*

*Рідко поширені:* повернення токсичних ефектів, спричинених променевою терапією.

*Застосування у комбінованій терапії при лікуванні раку молочної залози*

Зафіксовано частіше виникнення побічних реакцій III-IV ступеня тяжкості, зокрема нейтропенії, при застосуванні 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 застосуванні гемцитабіну у комбінації з паклітакселом. Втома, не пов'язана з анемією, зазвичай зникає після першого циклу терапії.

Таблиця 4

Побічні явища III та IV ступеня при монотерапії паклітакселом порівняно з комбінованим застосуванням гемцитабіну з паклітакселом

Показники	Кількість пацієнтів (%)			
	Монотерапія паклітакселом (N=259)		Комбіноване застосування гемцитабіну з паклітакселом (N=262)	
	Ступінь III	Ступінь IV	Ступінь III	Ступінь IV
Лабораторні				
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				
Фебрильна нейтропенія	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Слабкість	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Діарея	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Моторна нейропатія	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Сенсорна нейропатія	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

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

*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 МВДЦ (метотрексат, вінбластин, доксорубіцин та цисплатин).

Таблиця 5

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

Показники	Кількість пацієнтів (%)			
	Комбінація МВДЦ (N=196)		Комбіноване застосування гемцитабіну з цисплатином (N=200)	
	Ступінь III	Ступінь IV	Ступінь III	Ступінь IV
Лабораторні				
Анемія	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Тромбоцитопенія	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Нелабораторні				
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)

Застосування у комбінованій терапії при лікуванні раку яєчників

При комбінуванні гемцитабіну з карбоплатином частіше відзначають побічні реакції III-IV ступеня тяжкості, такі як анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, а також поодинокі випадки кровотеч та фебрильної нейтропенії, ніж при застосуванні тільки карбоплатину. Сенсорна нейропатія також спостерігалась частіше у пацієнтів з групи комбінованої терапії порівняно з пацієнтами з групи монотерапії (карбоплатин).

Таблиця 6

Побічні явища III та IV ступеня при монотерапії карбоплатином порівняно з комбінованим застосуванням гемцитабіну з карбоплатином

Показники	Кількість пацієнтів (%)			
	Карбоплатин (N=174)		Комбіноване застосування гемцитабіну з карбоплатином (N=175)	
	Ступінь III	Ступінь IV	Ступінь III	Ступінь IV
Лабораторні				
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				
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.**

18 місяців.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі 2-8 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими речовинами, окрім 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози.

**Упаковка.**

По 5 мл (200 мг) або по 25 мл (1000 мг) у флаконі, по 1 флакону в коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Актавіс Італі С.п.А.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Віа Пастер 10, 20014, Нервіано (Мілан), Італія.

**Заявник.**

Альмеда Фармасьютікалс АГ.

**Місцезнаходження заявника.**

Даммштрассе, 19, СН-6300, Цуг, Швейцарія.

**Дата останнього перегляду.**

02.03.2017 р.