

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
(информация для специалистов)



1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГЕМЦИТАБИН, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Гемцитабин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий.
Каждый флакон объемом 10 мл содержит: *активное вещество* – гемцитабин (в виде гемцитабина гидрохлорида) – 200 мг.

Каждый флакон объемом 50 мл содержит: *активное вещество* – гемцитабин (в виде гемцитабина гидрохлорида) – 1000 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать: натрия ацетат тригидрат (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий.

Белый или почти белый порошок в виде слоя или отдельных агрегатов или легкосыпучий порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- Лечение местно-распространенного или метастатического рака мочевого пузыря в комбинации с цисплатином.

- Лечение местно-распространенной или метастатической аденокарциномы поджелудочной железы.

- Первая линия терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в комбинации с цисплатином. Монотерапия гемцитабином возможна у пожилых пациентов или пациентов с функциональным статусом 2.

- Лечение местно-распространенного или метастатического эпителиального рака яичника в комбинации с карбоплатином у пациентов с рецидивом спустя как минимум 6 месяцев безрецидивного периода после завершения первой линии платиновой терапии.

- Комплексное лечение с паклитакселом нерезектабельного местно-распространенного или метастатического рака молочной железы у пациентов с рецидивом после адъювантной/неадъювантной химиотерапии. Первичная терапия должна включать антрациклин, при отсутствии противопоказаний.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Гемцитабин может назначаться только врачом химиотерапевтического отделения, специализирующимся на противоопухолевой терапии.

Гемцитабин вводится внутривенно капельно в течение 30 минут. Инструкция по разведению препарата перед введением представлена в разделе 6.6.

Режим дозирования

Рак мочевого пузыря

Комбинированная терапия

Рекомендуемая доза составляет 1000 мг/м² в течение 30 минут. Препарат вводят на 1, 8

и 15 дни каждого 28-дневного цикла в комбинации с цисплатином. Рекомендуемая доза цисплатина составляет 70 мг/м² на 1 или 2 день после гемцитабина каждого 28-дневного цикла. Затем данный 4-х недельный цикл повторяется. Возможно уменьшение дозы с каждым новым циклом или во время цикла исходя из уровня токсичности препарата у пациента.

Рак поджелудочной железы

Рекомендуемая доза составляет 1000 мг/м² в течение 30 минут. Препарат вводят один раз в неделю в течение 7 недель с последующим недельным перерывом. Дальнейшие циклы должны состоять из 4-х недель, в которых препарат вводят один раз в неделю в течение первых 3 недель подряд. Возможно уменьшение дозы с каждым новым циклом или во время цикла исходя из уровня токсичности препарата у пациента.

Немелкоклеточный рак легкого

Монотерапия

Рекомендуемая доза составляет 1000 мг/м² в течение 30 минут. Препарат вводят один раз в неделю в течение 3 недель с последующим недельным перерывом. Затем данный 4-х недельный цикл повторяют. Возможно уменьшение дозы с каждым новым циклом или во время цикла исходя из уровня токсичности препарата у пациента.

Комбинированная терапия

Рекомендуемая доза составляет 1250 мг/м² в течение 30 минут. Препарат вводят на 1 и 8 день 21-дневного цикла. Возможно уменьшение дозы с каждым новым циклом или во время цикла исходя из уровня токсичности препарата у пациента. Доза цисплатина составляет 75-100 мг/м² один раз в течение 3 недель.

Рак молочной железы

Комбинированная терапия

Рекомендованная доза препарата составляет 1250 мг/м² в течение 30 минут в 1 и 8 дни (цикл 21 день) в сочетании с паклитакселом, который вводится до гемцитабина в дозе 175 мг/м² в 1 день каждого 21-дневного цикла внутривенно капельно примерно в течение 3 часов. Возможно уменьшение дозы с каждым новым циклом или во время цикла исходя из уровня токсичности препарата у пациента. Абсолютное количество гранулоцитов у пациента перед началом терапии гемцитабин/паклитаксел должно составлять не менее 1500x10⁶/л.

Рак яичников

Комбинированная терапия

Рекомендованная доза препарата составляет 1000 мг/м² в 1 и 8 дни (цикл 21 день) в виде 30-минутной внутривенной инфузии в сочетании с карбоплатином в дозе, соответствующей AUC 4,0 мг/мл/мин, который вводится сразу после инфузии гемцитабина в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Возможно уменьшение дозы с каждым новым циклом или во время цикла исходя из уровня токсичности препарата у пациента.

Мониторинг токсичности и изменения дозы по причине токсичности

Коррекция дозы по причине негематологической токсичности

Следует проводить периодический медицинский осмотр, а также контроль печеночной и почечной функции для определения негематологической токсичности. Возможно уменьшение дозы с каждым новым циклом или во время цикла исходя из уровня токсичности препарата у пациента. В случае возникновения тяжелой (степень 3 или 4) негематологической токсичности, за исключением тошноты/рвоты, лечащий врач должен отложить лечение или снизить дозу препарата.

Корректировка дозы цисплатина, карбоплатина и паклитаксела осуществляется согласно инструкциям по применению указанных препаратов.

Коррекция дозы по причине гематологической токсичности

Начало цикла

Перед каждым введением гемцитабина по любому показанию у пациентов следует

проводить контроль уровня тромбоцитов и гранулоцитов. абсолютное количество гранулоцитов должно составлять не менее $1500 \times 10^6/\text{л}$ и тромбоцитов – $100000 \times 10^6/\text{л}$.

В течение цикла

Коррекцию дозы гемцитабина в течение цикла следует проводить согласно следующим таблицам:

Коррекция дозы гемцитабина в течение цикла при раке мочевого пузыря, НМРЛ и раке поджелудочной железы, монотерапия или в комбинации с цисплатином			
Абсолютное количество гранулоцитов ($\times 10^6/\text{л}$)		Количество тромбоцитов ($\times 10^6/\text{л}$)	Процент от стандартной дозы гемцитабина (%)
> 1000	и	> 100000	100
500 - 1000	или	50000 - 100000	75
< 500	или	< 50000	Отложить введение*

*Отмененная доза не должна вводиться в течение цикла, пока абсолютное количество гранулоцитов не достигнет как минимум $500 \times 10^6/\text{л}$ и количество тромбоцитов $50000 \times 10^6/\text{л}$.

Коррекция дозы гемцитабина в течение цикла при раке молочной железы, монотерапия или в комбинации с паклитакселом			
Абсолютное количество гранулоцитов ($\times 10^6/\text{л}$)		Количество тромбоцитов ($\times 10^6/\text{л}$)	Процент от стандартной дозы гемцитабина (%)
≥ 1200	и	> 75000	100
1000 - <1200	или	50000 - 75000	75
700 - <1000	и	≥ 50000	50
<700	или	< 50000	Отложить введение*

*Отмененная доза не должна вводиться в течение цикла, пока абсолютное количество гранулоцитов не достигнет как минимум $1500 \times 10^6/\text{л}$ и количество тромбоцитов $100000 \times 10^6/\text{л}$.

Коррекция дозы гемцитабина в течение цикла при раке яичников, монотерапия или в комбинации с карбоплатином			
Абсолютное количество гранулоцитов ($\times 10^6/\text{л}$)		Количество тромбоцитов ($\times 10^6/\text{л}$)	Процент от стандартной дозы гемцитабина (%)
> 1500	и	≥ 100000	100
1000 - 1500	или	75000 - 100000	50
<1000	или	< 75000	Отложить введение*

*Отмененная доза не должна вводиться в течение цикла, пока абсолютное количество гранулоцитов не достигнет как минимум $1500 \times 10^6/\text{л}$ и количество тромбоцитов $100000 \times 10^6/\text{л}$.

Коррекция дозы по причине гематологической токсичности в последующих циклах для всех показаний.

Дозу гемцитабина следует уменьшить до 75 % от начальной дозы цикла в случае возникновения следующих видов гематологической токсичности:

- Абсолютное количество гранулоцитов $< 500 \times 10^6/\text{л}$ более 5 дней;
- Абсолютное количество гранулоцитов $< 100 \times 10^6/\text{л}$ более 3 дней;
- Лихорадочная нейтропения;
- Тромбоциты $< 25000 \times 10^6/\text{л}$;
- Задержка цикла более чем на 1 неделю из-за токсичности.

Способ применения

Гемцитабин хорошо переносится во время инфузии и может назначаться амбулаторно. В случае возникновения кровотечения, обычно сразу же останавливают инфузию и продолжают инфузию в другой кровеносный сосуд. Следует тщательно наблюдать за пациентом после введения препарата.

Инструкции по растворению (и дальнейшему разведению, при необходимости) см. в разделе 6.6.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

Применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, в связи с малым количеством информации, полученной в клинических испытаниях, чтобы сделать рекомендации по дозированию для этих групп пациентов (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пожилые пациенты (>65 лет)

Гемцитабин хорошо переносится пациентами старше 65 лет. Доказательств необходимости коррекции дозы у пожилых пациентов не имеется (см. раздел 5.2).

Дети (<18 лет)

Не рекомендуется применять у детей младше 18 лет по причине отсутствия данных об эффективности и безопасности.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к гемцитабину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность.
- Период лактации (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

При увеличении времени инфузии и частоты введения возрастает токсичность гемцитабина.

Гематологическая токсичность

Гемцитабин способен подавлять функцию костного мозга, что проявляется лейкопенией, тромбоцитопенией и анемией.

У пациентов, получающих лечение гемцитабином, необходимо определять количество тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов перед каждым назначением препарата. При обнаружении связанного с терапией подавления функции костного мозга необходимо отложить лечение или откорректировать дозу препарата (см. раздел 4.2). Однако миелосупрессия имеет короткие сроки, обычно не требует снижения дозы и редко вызывает прекращение лечения.

Количество периферической крови может продолжать снижаться и после прекращения приема гемцитабина. У пациентов с нарушением функции костного мозга начинать лечение следует с осторожностью.

При одновременном применении гемцитабина с другой химиотерапией необходимо учитывать возможный риск кумулятивного подавляющего действия на костный мозг.

Печеночная недостаточность

Назначение гемцитабина у пациентов с сопутствующими метастазами в печени или с верифицированными ранее гепатитом, алкоголизмом или циррозом печени, может привести к обострению печеночной недостаточности.

Периодически необходимо проводить оценку почечной и печеночной функций

(включая вирусологические тесты).

Гемцитабин следует применять с осторожностью у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью, т.к. в клинических испытаниях не было получено достаточной информации для подбора специальной дозы у данной категории пациентов (см. раздел 4.2).

Сопутствующая лучевая терапия

Сообщалось о возникновении токсичности при лучевой терапии совместно с гемцитабином или с интервалом ≤ 7 дней. Сообщалось о токсичности (подробности см. в разделе 4.5 и в рекомендациях по использованию).

Живые вакцины

Пациентам, получающим лечение гемцитабином, не рекомендуется вакцинация против желтой лихорадки или введение других живых ослабленных вакцин (см. раздел 4.5).

Сердечно-сосудистые заболевания

Пациентам со случаями сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе необходимо соблюдать осторожность при лечении гемцитабином из-за риска развития сердечных и/или сосудистых расстройств.

Синдром повышенной проницаемости капилляров

Сообщалось о развитии синдрома повышенной проницаемости капилляров у пациентов, получавших гемцитабин в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами. Данное состояние обычно поддается лечению, если оно диагностировано на ранней стадии и в случае проведения соответствующих терапевтических мер, но сообщалось и о смертельных случаях. Данное заболевание подразумевает системную повышенную проницаемость капилляров, в течение которой жидкость и белки из внутрисосудистого пространства вытекают в интерстиций. Клинические особенности включают генерализованный отек, увеличение веса, гипоальбуминемию, тяжелую гипотензию, острую почечную недостаточность и отек легких. Следует прекратить введение гемцитабина и обеспечить проведение соответствующих терапевтических мер, если во время терапии развивается синдром повышенной проницаемости капилляров. Синдром повышенной проницаемости капилляров может возникать на более поздних циклах и связан, по данным, описанным в литературе, с респираторным дистресс-синдромом у взрослых.

Синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ)

Сообщалось о синдроме обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ) с потенциально тяжелыми последствиями у пациентов, принимающих гемцитабин в режиме монотерапии или совместно с другими химиотерапевтическими средствами. У большинства пациентов с СОЗЭ на фоне применения гемцитабина сообщалось об остром повышении АД и судорогах, однако данный синдром также может проявляться в виде головной боли, летаргии, спутанности сознания и слепоты. Диагноз достоверно подтверждается МРТ. СОЗЭ обычно обратим в случае проведения соответствующих терапевтических мер. Если во время терапии развивается СОЗЭ, прием гемцитабина необходимо полностью прекратить и проводить поддерживающую терапию с контролем АД, а также противосудорожную терапию.

Дыхательная система

При лечении гемцитабином сообщалось о неблагоприятных реакциях со стороны дыхательной системы, иногда тяжелой степени (отек легких, интерстициальный пневмонит или респираторный дистресс-синдром у взрослых (РДСВ)). Этиология данных эффектов неизвестна. При возникновении вышеуказанных реакций необходимо рассмотреть вопрос о прекращении терапии. Раннее применение поддерживающей терапии может улучшить состояние пациента.

Мочевыделительная система

Гемолитико-уремический синдром

В клинических испытаниях было описано несколько случаев возникновения

гемолитического уремического синдрома (ГУС) у пациентов, получающих гемцитабин (см. раздел 4.8). Следует незамедлительно прекратить лечение гемцитабином при обнаружении первых признаков микроангиопатической гемолитической анемии (резкое снижение уровня гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение билирубина в сыворотке крови, сывороточного креатинина, азота мочевины крови или лактатдегидрогеназы). В случае сохранения почечной недостаточности при отмене терапии может потребоваться диализ.

Фертильность

В исследованиях фертильности у самцов мышей введение гемцитабина вызывало гипосперматогенез (см. раздел 5.3). По этой причине, мужчинам, получающим лечение гемцитабином, необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время терапии и в течение 6 месяцев после прекращения терапии. Также пациентам рекомендуется обращение за дополнительной консультацией по криоконсервации спермы до начала лечения, поскольку существует вероятность бесплодия из-за лечения гемцитабином (см. раздел 4.6).

Натрий

Гемцитабин 200 мг содержит 3,5 мг (< 1 ммоль) натрия на флакон.

Гемцитабин 1000 мг содержит 17,5 мг (< 1 ммоль) натрия на флакон.

Это следует учитывать при назначении препарата пациентам, соблюдающим натриевую диету.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Никаких конкретных исследований взаимодействия не проводилось (см. раздел 5.2).

Лучевая терапия

Сопутствующая (одновременно или с интервалом ≤ 7 дней) – токсичность, связанная с комбинированной терапией, зависит от следующих факторов: доза гемцитабина, частота назначения гемцитабина, доза излучения, техника планирования лучевой терапии, орган-мишень и целевой объем облучения. В доклинических и клинических исследованиях показано, что гемцитабин обладает радиосенсибилизирующим действием. В клиническом испытании, где гемцитабин назначался в дозе 1000 мг/м^2 в течение 6 недель подряд одновременно с лучевой терапией грудной клетки пациентам с НМРЛ, была показана токсичность, проявляющаяся в виде острых, потенциально опасных для жизни мукозитов, в частности, эзофагитов и пневмоний, особенно у пациентов с большим объемом облучения (средний объем 4795 см^3). В последующих испытаниях НМРЛ было установлено, что гемцитабин в меньших дозах может применяться совместно с лучевой терапией. Облучение грудной клетки в дозе 66 Грей проводилось совместно с назначением гемцитабина (600 мг/м^2 4 раза) и цисплатином (80 мг/м^2 дважды) в течение 6 недель. Не подобран оптимальный режим гемцитабина для безопасного совместного применения с терапевтическими дозами лучевой терапии для всех видов опухолей.

Раздельная (интервал > 7 дней) – не установлено повышенной токсичности при назначении гемцитабина с интервалом более 7 дней до или после лучевой терапии, кроме самого эффекта от облучения. Применение гемцитабина можно начинать после исчезновения острых нежелательных реакций от лучевой терапии или, как минимум, спустя неделю после лучевой терапии.

Радиационное повреждение органов-мишеней (например, эзофагиты, колиты и пневмония) имело место как при сопутствующем применении гемцитабина, так и при раздельной лучевой терапии.

Другие

Пациентам, получающим лечение гемцитабином, не рекомендуется вакцинация против желтой лихорадки или введение других живых ослабленных вакцин по причине риска

системных, с вероятностью летального исхода, иммуносупрессивных пациентов).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют достаточные данные о применении гемцитабина у беременных женщин. В исследованиях на животных была показана репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Опираясь на данные доклинических испытаний и механизм действия гемцитабина, препарат не рекомендовано применять в течение беременности, за исключением особой необходимости. Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения гемцитабином и незамедлительно предупреждать своего лечащего врача в случае наступления беременности.

Лактация

Данных о возможности проникновения гемцитабина в грудное молоко нет. Также неизвестно, какие нежелательные реакции может вызвать препарат при попадании в организм ребенка с молоком матери. Грудное вскармливание должно быть прекращено во время лечения гемцитабином.

Фертильность

В испытаниях у самцов мышей введение гемцитабина вызывало гипосперматогенез (см. раздел 5.3). По этой причине мужчинам, получающим лечение гемцитабином, необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время терапии и в течение 6 месяцев после прекращения терапии. Также пациентам рекомендуется обращение за дополнительной консультацией по криоконсервации спермы до начала лечения, поскольку существует вероятность бесплодия из-за лечения гемцитабином.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние гемцитабина на способность к управлению транспортными средствами или потенциально опасными механизмами не изучалось. Однако, исходя из данных о способности гемцитабина вызывать небольшую сонливость (особенно при совместном приеме алкоголя), пациенту следует воздержаться от управления транспортными средствами или потенциально опасными механизмами на период лечения гемцитабином.

4.8 Нежелательные реакции

Наиболее частые сообщения о нежелательных реакциях, связанных с терапией гемцитабином, включают: тошноту с/без рвоты, увеличение уровня печеночных трансаминаз (АСТ/АЛТ) и щелочной фосфатазы (зарегистрированных приблизительно у 60% пациентов); протеинурию и гематурию (зарегистрированных приблизительно у 50% пациентов); одышку у 10-40% пациентов (наибольшая частота у пациентов с раком легкого); аллергические высыпания кожи (около 25% пациентов) и с сопутствующим зудом у 10 % пациентов.

Частота и тяжесть нежелательных реакций зависит от дозы, частоты инфузии и интервалов между введениями (см. раздел 4.4). Дозолимитирующие нежелательные реакции – снижение количества тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов (см. раздел 4.2).

Результаты клинических испытаний.

Частота развития нежелательных реакций приведена в следующей градации: очень часто ($>1/10$); часто ($>1/100$, $<1/10$); нечасто ($>1/1000$, $<1/100$); редко ($>1/10000$, $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$), в том числе отдельные сообщения.

Следующая таблица нежелательных реакций и частоты основана на данных клинических исследований. В рамках каждой группы частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

<i>Системно-органные классы</i>	<i>Группы частоты</i>
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<u>Очень часто</u> • Лейкопения (нейтропения 3 степени = 19,3%; 4 степени = 6%). Подавление костного мозга обычно носит легкую или среднюю выраженность и чаще всего влияет на количество гранулоцитов (см. раздел 4.2 и 4.4). • Тромбоцитопения • Анемия <u>Часто</u> • Лихорадочная нейтропения <u>Очень редко</u> • Тромбоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы	<u>Очень редко</u> • Анафилактикоидная реакция
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	<u>Часто</u> • Анорексия
Нарушения со стороны нервной системы	<u>Часто</u> • Головная боль • Бессонница • Сонливость <u>Очень редко</u> • Синдром обратимой задней энцефалопатии (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны сердца	<u>Редко</u> • Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудистой системы	<u>Редко</u> • Гипотензия <u>Очень редко</u> • Синдром повышенной проницаемости капилляров (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	<u>Очень часто</u> • Диспноэ – обычно легкое, быстро проходящее без лечения <u>Часто</u> • Кашель • Ринит <u>Нечасто</u> • Интерстициальный пневмонит (см. раздел 4.4) • Бронхоспазм – обычно легкий и временный, но может потребоваться парентеральное лечение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<u>Очень часто</u> • Тошнота • Рвота <u>Часто</u> • Диарея • Стоматит и изъязвление ротовой полости • Запор
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы	<u>Очень часто</u> • Повышение уровня печеночных ферментов (АСТ и АЛТ) и щелочной фосфатазы

	<u>Часто</u> • Повышение билирубина <u>Редко</u> • Повышение гамма-глутаминтрансферазы (ГГТ)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	<u>Очень часто</u> • Аллергическая кожная сыпь, часто связанная с зудом • Алопеция <u>Часто</u> • Зуд • Потливость <u>Редко</u> • Изъязвление • Везикулы и эрозии • Шелушение <u>Очень редко</u> • Тяжелые кожные реакции, включающие десквамацию и буллезную кожную сыпь
Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани	<u>Часто</u> • Боль в спине • Миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<u>Очень часто</u> • Гематурия • Легкая протеинурия
Общие нарушения и нарушения в месте введения	<u>Очень часто</u> • Гриппоподобные симптомы – наиболее частые такие симптомы, как лихорадка, головная боль, озноб, миалгия, астения и анорексия. Также сообщалось о кашле, рините, недомогании, потливости и бессоннице. • Отек/периферический отек, включая отек лица. Отек обычно проходит после отмены терапии. <u>Часто</u> • Лихорадка • Астения • Озноб <u>Редко</u> • Реакция в месте введения – обычно легкой степени
Травмы, отравления и осложнения процедур	Токсичность облучения (см. раздел 4.5)

Пострегистрационный опыт применения (спонтанные сообщения о нежелательных реакциях), частота не установлена (невозможно оценить из имеющихся данных)

Нарушения со стороны нервной системы

Нарушение мозгового кровообращения

Нарушения со стороны сердца

Аритмия, преимущественно суправентрикулярной природы

Сердечная недостаточность

Нарушения со стороны сосудистой системы

Клинические симптомы периферического васкулита и гангрены

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

Отек легких

Респираторный дистресс-синдром у взрослых (см. раздел 4.4)

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Ишемические колиты

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы

Серьезная гепатотоксичность, включая печеночную недостаточность и смерть

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Тяжелые кожные реакции, включающие десквамацию и буллезную кожную сыпь, синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Почечная недостаточность (см. раздел 4.4)

Гемолитико-уремический синдром (см. раздел 4.4)

Травмы, отравления и осложнения процедур

Местная воспалительная реакция в ранее облученной области

Комбинированная терапия при раке молочной железы

Частота гематологической токсичности 3 и 4 степени, особенно нейтропения, возрастает при назначении гемцитабина в комбинации с паклитакселом. Тем не менее увеличение случаев данных нежелательных реакций не связано с увеличением случаев инфекции или геморрагических осложнений. Утомляемость и лихорадочная нейтропения проявляются чаще при совместном применении гемцитабина с паклитакселом. Утомляемость, не связанная с анемией, обычно исчезает после первого цикла.

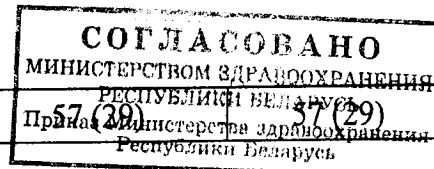
Нежелательные реакции 3 и 4 степени при терапии паклитакселом в сравнении с комбинацией гемцитабин + паклитаксел				
	Количество (%) пациентов			
	Паклитаксел (N=259)		Гемцитабин+паклитаксел (N=262)	
	Степень 3	Степень 4	Степень 3	Степень 4
<i>Лабораторные показатели</i>				
Анемия	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Тромбоцитопения	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Нейтропения	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
<i>Общие симптомы</i>				
Лихорадочная нейтропения	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Утомляемость	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Диарея	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Моторная нейропатия	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Сенсорная нейропатия	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

* Нейтропения 4 степени в течение 7 суток имела место у 12,6 % пациентов, получавших комбинированную терапию и у 5 % пациентов, получавших паклитаксел.

Комбинированная терапия при раке мочевого пузыря

Нежелательные реакции 3 и 4 степени при терапии MVAC в сравнении с комбинацией Гемцитабин+цисплатин				
	Количество (%) пациентов			
	MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин) (N=196)		Гемцитабин/цисплатин (N=200)	
	Степень 3	Степень 4	Степень 3	Степень 4
<i>Лабораторные показатели</i>				
Анемия	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)

Тромбоцитопения	15 (8)	25 (13)	57 (39)	37 (29)
<i>Общие симптомы</i>				
Тошнота и рвота	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Диарея	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Инфекция	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Стоматит	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)



Комбинированная терапия при раке яичников

Нежелательные реакции 3 и 4 степени при терапии карбоплатином в сравнении с комбинацией гемцитабин+карбоплатин				
	Количество (%) пациентов			
	Карбоплатин (N=174)		Гемцитабин+карбоплатин (N=175)	
	Степень 3	Степень 4	Степень 3	Степень 4
<i>Лабораторные показатели</i>				
Анемия	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Нейтропения	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Тромбоцитопения	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Лейкопения	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
<i>Общие симптомы</i>				
Кровотечение	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0)
Лихорадочная нейтропения	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0)
Инфекция без нейтропении	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1(0,6)

Случаи сенсорной нейропатии были также более частыми при комбинированной терапии, чем при терапии карбоплатином.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государства (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ», <http://www.rceth.by>).

4.9 Передозировка

Антидот гемцитабина отсутствует. При внутривенном введении в течение 30 минут доз, превышающих 5700 мг/м² каждые две недели, проявлялась клинически допустимая токсичность. В случае подозрения о передозировке пациент должен находиться под постоянным врачебным контролем, включающим подсчет формулы крови и проведение необходимой поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства. Антиметаболиты. Аналоги пиримидина.

АТС: L01BC05.

5.1.1 Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Цитотоксическая активность в отношении культур клеток

Гемцитабин проявляет выраженный цитотоксический эффект против ряда культивируемых мышинных и человеческих опухолевых клеточных линий. Гемцитабин действует фазоспецифично, в первую очередь убивая клетки, находящиеся в стадии синтеза ДНК (S-фаза), и при определенных условиях блокирует прогрессирование клеток на границе G1/S фаз. Цитотоксический эффект гемцитабина *in vitro* зависит от концентрации и времени.

Противоопухолевая активность на доклинических моделях

В модельных постановках *in vivo* была показана зависимость противоопухолевой активности гемцитабина от частоты применения. Ежедневное введение препарата вызывало высокую частоту летальных случаев среди животных при низкой противоопухолевой активности. Однако при использовании гемцитабина каждые третьи или четвертые сутки в дозах ниже летальных препарат проявлял значительную противоопухолевую активность относительно широкого спектра опухолей у мышей.

Механизм действия

Внутриклеточный метаболизм и механизм действия: гемцитабин (dFdC), являясь антиметаболитом пиримидина, метаболизируется внутри клетки нуклеозидкиназой с образованием активных дифосфатных (dFdCDP) и трифосфатных (dFdCTP) нуклеозидов. Цитотоксический эффект препарата достигается благодаря подавлению синтеза ДНК по двум механизмам: с помощью dFdCDP и dFdCTP. В первом случае dFdCDP ингибирует рибонуклеотидредуктазу, которая является единственным катализатором реакций образования дезоксинуклеозидтрифосфатов (dCTP), необходимых для синтеза ДНК. Это приводит к снижению дезоксинуклеозидов в целом и, в особенности, dCTP. Во втором случае dFdCTP конкурирует с dCTP за встраивание в ДНК (самопотенцирование).

Также небольшие количества гемцитабина могут встраиваться и в РНК. Таким образом, сниженная внутриклеточная концентрация dCTP усиливает встраивание dFdCTP в ДНК. ДНК-полимераза эпсилон не способна удалить гемцитабин и репарировать нити растущей ДНК. После встраивания гемцитабина в ДНК к растущей цепи присоединяется еще один нуклеотид, что приводит к полному ингибированию дальнейшего синтеза ДНК (экранированный обрыв цепи) и запрограммированной гибели клетки (апоптоз).

Клинические данные

Рак мочевого пузыря

В рандомизированном испытании III фазы с участием 405 пациентов с распространенным или метастатическим уротелиальным переходно-клеточным раком было показано отсутствие различий линии терапии гемцитабин/цисплатин в сравнении с линией терапии метотрексат/винбластин/адриамицин/цисплатин (MVAC) в сроках медианы выживаемости (12,8 и 14,8 месяцев соответственно, $p=0,547$), времени до прогрессирования болезни (7,4 и 7,6 месяцев соответственно, $p=0,842$) и частоте ответа (49,4 % и 45,7 % соответственно, $p=0,512$). Однако токсический профиль у комбинации гемцитабина и цисплатина был лучше, чем у MVAC.

Рак поджелудочной железы

В рандомизированном клиническом испытании с участием 126 пациентов с распространенным или метастатическим раком поджелудочной железы гемцитабин показал более высокую статистически значимую частоту ответа, чем 5-фторурацил (23,8 % и 4,8% соответственно, $p=0,0002$). Статистическую значимость имели также увеличение времени до прогрессирования от 0,9 до 2,3 месяцев (лог-ранговое $p<0,0002$) и увеличение медианы выживаемости от 4,4 до 5,7 месяцев (лог-ранговое $p<0,0024$) у пациентов, получавших терапию гемцитабином в сравнении с пациентами,

получавшими 5-фторурацил.

Немелкоклеточный рак легкого

В рандомизированном клиническом испытании с участием 522 пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) гемцитабин в комбинации с цисплатином показал более высокую статистически значимую частоту ответа, чем монотерапия цисплатином (31,0% и 12,0% соответственно, $p < 0,0001$). Статистическую значимость имели также увеличение времени до прогрессирования с 3,7 до 5,6 месяцев (лог-ранговое $p < 0,0012$) и увеличение средней выживаемости с 7,6 до 9,1 месяцев (лог-ранговое $p < 0,004$) у пациентов, получавших терапию комбинацией гемцитабин/цисплатин в сравнении с пациентами, получавшими монотерапию цисплатином.

В другом рандомизированном клиническом испытании III фазы с участием 135 пациентов с IIIВ или IV стадией НМРЛ гемцитабин в комбинации с цисплатином показал более высокую статистически значимую частоту ответа, чем комбинация цисплатина с этопозидом (40,6 % и 21,2 % соответственно, $p = 0,025$). Было выявлено статистически значимое увеличение времени до прогрессирования с 4,3 до 6,9 месяцев ($p = 0,014$) у пациентов, получавших гемцитабин/цисплатин, в сравнении с терапией этопозид/цисплатин.

В обоих испытаниях переносимость основной и контрольной линий терапии была сравнимой.

Рак яичника

В рандомизированном клиническом испытании III фазы 356 пациентов с распространенным эпителиальным раком яичников, перенесших рецидив как минимум через 6 месяцев после завершения платиновой терапии, были рандомизированы для лечения гемцитабином и карбоплатином (ГКб) или карбоплатином (Кб). Статистически значимое увеличение времени до прогрессии заболевания с 5,8 до 8,6 месяцев (лог-ранговое $p = 0,0038$) было обнаружено у пациентов группы ГКб в сравнении с группой Кб. Разница в частоте ответа составляла 47,2 % в группе ГКб в сравнении с 30,9 % в группе Кб ($p = 0,0016$) и медиана выживаемости – 18 месяцев (ГКб) в сравнении с 17,3 (Кб) ($p = 0,73$).

Рак молочной железы

В рандомизированном клиническом испытании III фазы с участием 529 пациенток с неоперабельным, местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с рецидивом после адъювантной/неадъювантной химиотерапии, гемцитабин в комбинации с паклитакселом показал более высокое статистически значимое увеличение времени до документированного прогрессирования заболевания с 3,98 до 6,14 месяцев (лог-ранговое $p = 0,0002$) у пациенток, пролеченных комбинацией гемцитабин/паклитаксел, по сравнению с пациентками, получавшими монотерапию паклитакселом. После 377 случаев летального исхода абсолютная выживаемость составила 18,6 месяцев в сравнении с 15,8 месяцев (лог-ранговое $p = 0,0489$, ОР 0,82) у пациентов группы гемцитабин/паклитаксел в сравнении с пациентами группы паклитаксел и абсолютной частотой ответа 41,1 % и 26,2% соответственно ($p = 0,0002$).

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика гемцитабина была исследована у 353 пациентов в семи исследованиях. 121 женщина и 232 мужчины в возрасте от 29 до 79 лет. Из этих пациентов немелкоклеточный рак легкого был диагностирован примерно у 45%, а рак поджелудочной железы был диагностирован у 35%. Следующие фармакокинетические параметры были получены для доз от 500 до 2592 мг/м², которые вводились от 0,4 до 1,2 часов.

Пик плазменной концентрации (в течение 5 минут после окончания инфузии)

составляет 3,2-45,5 мкг/мл. Концентрация исходного соединения в плазме после введения 1000 мг/м²/30 минут превышает 5 мкг/мл в течение 30 минут после окончания инфузии и в течение часа остается выше уровня 0,4 мкг/мл.

Распределение

Объем распределения гемцитабина в центральном компартменте составляет 12,4 л/м² у женщин и 17,5 л/м² у мужчин (индивидуальная вариабельность равна 91,1 %). Объем распределения в периферическом компартменте составляет 47,41 л/м². Объем периферического компартмента не зависит от пола.

Гемцитабин незначительно связывается с белками плазмы.

Период полувыведения колеблется от 42 до 94 минут в зависимости от возраста и пола. Для рекомендуемой дозы период элиминации гемцитабина должен составлять от 5 до 11 часов с момента начала инфузии. Гемцитабин не кумулируется при однократном введении в неделю.

Метаболизм

Гемцитабин быстро метаболизируется цитидиндезаминазой в печени, почках, крови и других тканях. В результате внутриклеточного метаболизма гемцитабина образуются гемцитабин моно-, ди- и трифосфаты (dFdCMP, dFdCDP and dFdCTP), из которых dFdCDP и dFdCTP считаются активными. Данные внутриклеточные метаболиты не обнаруживаются в плазме и моче. Первичный метаболит 2'-дезоксидифторуридин (dFdU) не активен и обнаруживается в плазме и моче.

Экскреция

Системный клиренс колеблется от 29,2 л/ч/м² до 92,2 л/ч/м² в зависимости от пола и возраста (индивидуальная вариабельность равна 52,2 %). Клиренс у женщин примерно на 25% ниже, чем у мужчин. С возрастом клиренс гемцитабина снижается у мужчин и женщин. При низком значении клиренса, как у мужчин, так и у женщин, не требуется снижение рекомендованной дозы гемцитабина 1000 мг/м² в течение 30-ти минутной инфузии.

Менее 10 % введенной внутривенно дозы обнаруживается в моче в форме неизмененного препарата.

Почечный клиренс составляет от 2 до 7 л/ч/м².

В течение недели после введения гемцитабина выводится от 92% до 98 % дозы препарата: 99 % с мочой (преимущественно в виде dFdU) и 1 % с фекалиями.

Кинетика dFdCTP

Данный метаболит обнаруживается в мононуклеарных клетках периферической крови, представленные ниже данные относятся к указанным клеткам. Внутриклеточная концентрация возрастает пропорционально вводимой дозе гемцитабина от 35 до 350 мг/м²/30 минут, стационарная концентрация составляет 0,4-5 мкг/мл. При превышении плазменной концентрации гемцитабина 5 мкг/мл внутриклеточный уровень dFdCTP перестает возрастать, что говорит о его насыщаемости в данных клетках.

Период полувыведения равен 0,7-12 часов.

Кинетика dFdU

Пик плазменной концентрации (3-15 минут после окончания 30-ти минутной инфузии, 1000 мг/м²) составляет 28-52 мкг/мл. Минимальная концентрация после введения препарата один раз в неделю составляет 0,07-1,12 мкг/мл без видимой кумуляции.

Трехфазная кривая изменения концентрации в плазме во времени, средний период полувыведения в конечной фазе – 65 часов (диапазон 33-84 часов).

Образование dFdU из исходного вещества: 91 - 98 %.

Средний объем распределения в центральном компартменте: 18 л/м² (диапазон 11-22 л/м²).

Среднее значение объема распределения в равновесной фазе (Vss): 150 л/м² (диапазон 11-22 л/м²).

Распространение в тканях: широкое.

Средний кажущийся клиренс: $2,5 \text{ л/ч/м}^2$ (диапазон $1-4 \text{ л/ч/м}^2$)

Весь метаболит выводится с мочой.

Комбинированная терапия гемцитабином и паклитакселом

Комбинированная терапия не оказывает влияния на фармакокинетику гемцитабина и паклитаксела.

Комбинированная терапия гемцитабином с карбоплатином

Комбинированная терапия с карбоплатином не оказывает влияния на фармакокинетику гемцитабина.

Почечная недостаточность

Легкая и средняя степень почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации от 30 мл/мин до 80 мл/мин) не оказывает значительного воздействия на фармакокинетику гемцитабина.

5.3 Данные доклинической безопасности

При длительных (до 6 месяцев) повторных введениях гемцитабина мышам и собакам зарегистрирована дозозависимая супрессия гемопоэза, которая была связана с цитотоксическими свойствами препарата и носила обратимый характер.

Установлено наличие мутагенной активности гемцитабина в постановках *in vitro* на мышинной клеточной линии L5178Y и в микроядерном тесте на мышах *in vivo*. Длительные исследования на животных по оценке канцерогенных свойств не проводились.

При исследовании репродуктивной токсичности внутрибрюшинное введение гемцитабина в дозе $0,5 \text{ мг/кг/сутки}$ (что составляет $1/700$ дозы для человека в пересчете на м^2) самцам мышей вызвало выраженный гипосперматогенез, уменьшение показателя фертильности и количества мест имплантации. У самок мышей препарат не влиял на фертильность, вызывая при внутривенном введении в дозе $1,5 \text{ мг/кг/день}$ ($1/200$ дозы для человека в пересчете на м^2) токсические эффекты на организм матери, а в дозе $0,25 \text{ мг/кг/день}$ – фето- и эмбриотоксичность. Введение гемцитабина кроликам в дозе $0,1 \text{ мг/кг/сутки}$ приводило к появлению пороков развития у плодов, а также уменьшению жизнеспособности эмбрионов и отставанию их в развитии.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Каждый флакон содержит *вспомогательные вещества*:

- маннитол (маннит)
- натрия ацетат тригидрат (E262)
- хлористоводородная кислота 1 М раствор

6.2 Несовместимость

Лекарственное средство нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, кроме указанных в разделе 6.6.

6.3 Срок годности

2 года.

Препарат нельзя использовать по истечении срока годности.

Условия хранения восстановленного раствора

Восстановленный раствор сохраняет химическую и физическую стабильность в течение 24 часов при температуре 30°C .

С микробиологической точки зрения препарат должен быть использован сразу после восстановления. Если раствор не использован сразу после приготовления, условия и длительность его хранения являются ответственностью пользователя и, как правило, не

должны превышать 24 часа при комнатной температуре за исключением случаев, когда восстановление (и дальнейшее разведение, если применимо) осуществляется в контролируемых и валидированных асептических условиях.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C.

Условия отпуска: по рецепту врача.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 200 мг во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл или по 1000 мг во флаконы стеклянные вместимостью 50 мл, укупоренные пробками резиновыми. Каждый флакон вместе с листом-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: по 40 флаконов для дозировки 200 мг или по 20 флаконов для дозировки 1000 мг с общей характеристикой лекарственного препарата в групповую тару.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

При приготовлении и уничтожении инъекционного раствора необходимо соблюдать меры предосторожности, необходимые при работе с цитотоксическими препаратами. Приготовление раствора для инъекции должно выполняться в безопасном контейнере с использованием защитной одежды и перчаток. В случае отсутствия безопасного контейнера необходимо дополнительно использовать защитную маску и очки.

При попадании препарата в глаза возможно развитие серьезного раздражения. Глаза следует немедленно тщательно промыть водой. При продолжительном раздражении следует обратиться к врачу. При попадании препарата на кожу следует тщательно промыть водой.

Инструкция по растворению (и дальнейшему разведению, при необходимости)

Единственным допустимым растворителем для стерильного порошка гемцитабина является раствор хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций (без консервантов). По причине ограниченной растворимости, максимально допустимая концентрация при растворении гемцитабина составляет 40 мг/мл. Запрещено приготовление раствора гемцитабина с концентрацией выше 40 мг/мл из-за вероятности его неполного растворения.

1. Растворение и любое последующее разведение гемцитабина для внутривенного введения необходимо проводить в асептических условиях.

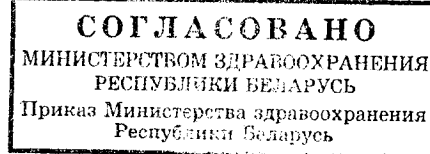
2. Для растворения 200 мг гемцитабина добавить 5 мл стерильного раствора хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций (без консервантов) во флакон. Для растворения 1000 мг гемцитабина добавить 25 мл стерильного раствора хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций (без консервантов) во флакон. Конечный объем после растворения 5,26 мл (200 мг) или 26,3 мл (1000 мг). Полученная концентрация составляет 38 мг/мл, с учетом рабочего объема лиофилизированного порошка. Взбалтывать до растворения. В дальнейшем раствор можно разбавлять стерильным раствором хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций (без консервантов). Полученный раствор должен быть прозрачным, бесцветным или светло-соломенного цвета.

3. Перед введением необходимо визуально проверить раствор на отсутствие твердых частиц и бесцветность. Не использовать при наличии твердых частиц.

Неиспользованный препарат или отходы следует уничтожать в соответствии с местными правилами по обращению с цитотоксическими соединениями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.



7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 24.09.2013 г.

Дата перерегистрации:

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА