

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

### ОНКОГЕМ® (ONCOGEM)

#### Склад:

*діюча речовина:* гемцитабін;

1 флакон містить: гемцитабіну гідрохлориду USP стерильного ліофілізованого для відновлення, що еквівалентно 200 мг або 1000 мг гемцитабіну;

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

#### Лікарська форма.

Порошок ліофілізований для приготування розчину для інфузій.

#### Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Структурні аналоги піримідину. Код АТС L01B C05.

#### Клінічні характеристики.

##### Показання.

- Недрібноклітинний рак легенів (III-IV стадії): терапія першої лінії при локально прогресуючому або метастазуючому процесі (як монотерапія або в комбінації з цисплатином).  
Карцинома підшлункової залози (локально прогресуюча або метастазуюча, у тому числі в разі резистентності до 5-фторурацилу).
- Неоперабельний або метастазуючий рак сечового міхура (як монотерапія або у складі комбінованої терапії з цисплатином).
- Неоперабельний, місцево-рецидивуючий або метастатичний рак молочної залози, який рецидивував після проведення ад'ювантної/неoad'ювантної хіміотерапії (як монотерапія або в комплексі з паклітакселом). При відсутності клінічних протипоказань необхідно проводити попередню хіміотерапію із застосуванням антрацикліну.
- Рецидивуючий епітеліальний рак яєчника (як монотерапія або у складі комбінованої терапії з карбоплатином), коли рецидиви спостерігалися більше ніж через 6 місяців після проведення терапії препаратами платини.

##### Протипоказання.

Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату. Вагітність, період годування груддю.

##### Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для застосування тільки дорослим в умовах спеціалізованого стаціонару. Режим дозування встановлюється індивідуально, залежно від застосованої схеми хіміотерапії.

При *недрібноклітинному раку легені* при монотерапії Онкогем® вводять внутрішньовенно краплинно в дозі 1 г/м<sup>2</sup> протягом 30 хвилин 1 раз на тиждень протягом 3 тижнів з наступною тижневою перервою. Після цього повторюють аналогічні 4-тижневі цикли. У разі комбінованої терапії Онкогем® вводять внутрішньовенно краплинно в дозі 1250 мг/м<sup>2</sup> у 1-й та 8-й дні кожного 21-денного циклу або в дозі 1000 мг/м<sup>2</sup> у 1-й, 8-й і 15-й дні кожного 28-денного циклу з подальшим введенням цисплатину в дозі 75-100 мг/м<sup>2</sup>.

Залежно від симптомів токсичності у пацієнта дозу гемцитабіну можна зменшувати з кожним подальшим курсом або під час проведення курсу лікування, не чекаючи його закінчення.

При *карциномі підшлункової залози* Онкогем® вводять внутрішньовенно краплинно в дозі 1000 мг/м<sup>2</sup> протягом 30 хвилин 1 раз на тиждень протягом 7 тижнів з наступною тижневою перервою. При наступних циклах інфузію препарату проводять 1 раз на тиждень протягом 3 тижнів з наступною

тижневою перервою.

При раку сечового міхура при монотерапії Онкогем<sup>®</sup> вводять внутрішньовенно краплинно в дозі 1250 мг/м<sup>2</sup> протягом 30 хв у 1-й, 8-й, 15-й дні кожного 28-денного циклу. Після цього повторюють аналогічні 4-тижневі цикли. У разі комбінованої терапії Онкогем<sup>®</sup> вводять внутрішньовенно краплинно протягом 30 хвилин в дозі 1000 мг/м<sup>2</sup> у 1-й, 8-й і 15-й дні кожного 28-денного циклу у комбінації з цисплатином. Цисплатин вводять у дозі 70 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день після гемцитабіну або на 2-й день кожного 28-денного циклу. Потім цей 4-тижневий цикл повторюється.

Зменшення дози з кожним циклом або протягом якогось одного циклу можна застосовувати залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт. Клінічні випробування показали значніше пригнічення кісткового мозку, коли цисплатин застосовували в дозі 100 мг/м<sup>2</sup>.

*Застосування внутрішньоміхурово для лікування поверхневого раку сечового міхура.* Рекомендована доза гемцитабіну для застосування внутрішньо у сечовий міхур для лікування поверхневого раку сечового міхура – 2 г, розведена у 100 або 50 мл фізіологічного розчину (концентрація 20 або 40 мг/мл). Розчин вводиться протягом 60 хвилин один раз на тиждень послідовно 6 тижнів. Концентрація не має перевищувати 40 мг/мл, зменшення дози може відбуватися залежно від величини токсичності, якої зазнає пацієнт.

При неоперабельному, місцеворецидивуючому або метастатичному раку молочної залози при монотерапії Онкогем<sup>®</sup> вводять внутрішньовенно краплинно в дозі 1000-1200 мг/м<sup>2</sup> протягом 30 хвилин у 1-й, 8-й, 15-й дні кожного 28-денного циклу. Після цього повторюють аналогічні 4-тижневі цикли. У разі комбінованої терапії гемцитабін у комплексі з паклітакселом рекомендовано вводити у такому режимі: паклітаксел у дозі 175 мг/м<sup>2</sup> вводиться в 1-й день протягом 3-годинної внутрішньовенної інфузії з подальшим застосуванням гемцитабіну у дозі 1250 мг/м<sup>2</sup>, який вводиться протягом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії у 1-й і 8-й день кожного 21-денного циклу.

Залежно від симптомів токсичності у пацієнта, дозу можна зменшувати з кожним подальшим курсом або при проведенні курсу лікування, не чекаючи його закінчення. Перед першим введенням комбінації гемцитабіну та паклітакселу пацієнти повинні мати абсолютну кількість гранулоцитів, щонайменше 1,500 (x10<sup>6</sup>/л).

При рецидивуючому епітеліальному раку яєчника при монотерапії Онкогем<sup>®</sup> вводять внутрішньовенно краплинно в дозі 800-1250 мг/м<sup>2</sup> протягом 30 хв у 1-й, 8-й, 15-й дні кожного 28-денного циклу. Після цього повторюють аналогічні 4-тижневі цикли. У разі комбінованої терапії гемцитабін у комбінації з карбоплатином рекомендовано вводити за такою схемою: гемцитабін у дозі 1000 мг/м<sup>2</sup> шляхом 30-хвилинного внутрішньовенного вливання в 1-й і 8-й день 21-денного циклу. В 1-й день циклу після гемцитабіну вводиться карбоплатин у дозі до досягнення запланованого співвідношення показників «концентрація-час» (AUC) 4 мг/мл/хв. Залежно від симптомів токсичності у пацієнта дозу можна зменшувати з кожним подальшим курсом або при проведенні курсу лікування, не чекаючи його закінчення.

У хворих, яких застосовують Онкогем<sup>®</sup>, перед кожним введенням необхідно контролювати кількість тромбоцитів, лейкоцитів і гранулоцитів у крові. У разі розвитку гематологічної токсичності дозу препарату можна зменшити чи відкласти її введення відповідно до такої схеми:

Абсолютна кількість гранулоцитів (x10 <sup>6</sup> /л)		Кількість тромбоцитів (x10 <sup>6</sup> /л)	% від попередньої дози
≥ 1000	і	≥ 100 000	100
500-999	або	50 000-99 000	75
< 500	або	< 50 000	Відкласти введення

Для виявлення негематологічної токсичності необхідно проводити регулярне обстеження пацієнта і контролювати функції печінки і нирок. Залежно від ступеня токсичності дозу можна зменшувати в ході кожного циклу або з початком нового циклу поступово. Рішення про відстрочку чергового введення препарату має базуватися на клінічній оцінці лікарем динаміки токсичних проявів.

Особливості застосування препарату у пацієнтів групи ризику.

*Пацієнти літнього віку.* Даних, що дозволяють припустити необхідність корекції дози у пацієнтів літнього віку, немає, хоча кліренс гемцитабіну і період напіввиведення з віком змінюються.

*Пацієнти з порушенням функції нирок і/або печінки.* Гемцитабін слід з обережністю застосовувати у пацієнтів з печінковою і/або нирковою недостатністю, оскільки наявні дані клінічних випробувань не дозволяють встановити точну дозу препарату для цієї категорії пацієнтів.

Правила приготування розчину для інфузій.

Для розведення препарату використовують тільки 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій без консервантів.

Якщо флакон містить 200 мг препарату, вміст флакону розводять у 5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій. Для розчинення 1000 мг препарату вміст флакону розводять у 25 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій. Флакони струшують до повного розчинення ліофілізованого порошку. Максимальна концентрація гемцитабіну після приготування розчину не має перевищувати 40 мг/мл. У розчинах з концентрацією гемцитабіну більше 40 мг/мл можливе неповне розчинення препарату. Приготовлений розчин гемцитабіну, що містить відповідну дозу препарату, перед внутрішньовенним введенням розводять додатково достатньою кількістю 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій до концентрації як мінімум 0,1 мг/мл. Перед введенням необхідний візуальний контроль приготовленого розчину на наявність механічних домішок і зміни кольору.

Щойно приготовлений розчин залишається стабільним протягом 24 годин при температурі 20-25 °С. Готовий розчин не рекомендується зберігати в холодильнику через можливу кристалізацію.

***Побічні реакції.***

*З боку системи крові:* пригнічення кістково-мозкового кровотворення (анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія); дуже рідко – тромбоцитоз, фебрильна нейтропенія.

*З боку травної системи:* нудота, блювання, анорексія, діарея, запор, стоматит, підвищення рівня печінкових ферментів у сироватці крові.

*З боку сечовидільної системи:* протеїнурія, гематурія, ниркова недостатність; у поодиноких випадках – симптоми, подібні до гемолітичного уремичного синдрому.

*Дерматологічні реакції:* шкірні висипання, що супроводжуються свербіжем, часткова алопеція, еритема, дуже рідко – десквамація, бульозні висипання, везикули та виразки на шкірі.

*З боку дихальної системи:* задишка, кашель; рідко – бронхоспазм, інтерстиціальна пневмонія, набряк легенів, респіраторний дистрес-синдром. При виникненні даних симптомів лікування гемцитабіном слід припинити.

*З боку серцево-судинної системи:* периферичні набряки; у поодиноких випадках – артеріальна гіпотензія, інфаркт міокарда, аритмія, серцева недостатність.

*З боку нервової системи:* розлади сну, сонливість.

*Лабораторні показники:* підвищення рівня білірубіну, гамма-глутамілтрансферази, креатиніну, сечовини, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази у сироватці крові.

*З боку організму загалом:* грипоподібні симптоми, такі як: гарячка, головний біль, озноб, міалгія, астенія; можливі кашель, риніт, нездужання, підвищене потовиділення; радіаційна токсичність (у разі супутньої радіотерапії).

*Алергічні реакції:* рідко – анафілактичні реакції.

Постмаркетингові дані.

*З боку дихальної системи.* Про вплив на легені, інколи дуже виражений (такий як набряк легенів, інтерстиціальний пневмоніт або респіраторний дистрес-синдром (ARDS) у дорослих) при лікуванні гемцитабіном повідомлялося рідко. Етіологія цих проявів невідома. Якщо такі явища розвиваються, слід подумати про припинення лікування гемцитабіном. Поліпшити стан можна, завчасно вживши симптоматичної терапії.

*З боку сечостатевої системи.* Клінічні дані, пов'язані з гемолітико-уремичним синдромом (HUS),

рідко відзначались у пацієнтів, які отримували гемцитабін. Лікування гемцитабіном слід припинити при появі перших ознак мікроангіопатичної гемолітичної анемії, таких як різке зниження рівня гемоглобіну із супутньою тромбоцитопенією і збільшенням показників білірубину, креатиніну, сечовини та/або ЛДГ у сироватці крові. Ниркові порушення можуть бути необоротними навіть після припинення лікування (може знадобитися проведення гемодіалізу).

*З боку серцево-судинної системи.* Дуже рідко спостерігались випадки інфаркту міокарда. Повідомлялось про аритмії, переважно суправентрикулярні.

*З боку судин.* Дуже рідко спостерігались периферичні васкуліти, гангрена.

*З боку шкіри і придатків шкіри.* Дуже рідко повідомлялось про тяжкі реакції з боку шкіри, як-то десквамація та бульозні висипання.

*З боку гепатобіліарного тракту.* Про підвищення рівнів печінкових тестів, таких як аспартат-амінотрансфераза (AST), аланін-амінотрансфераза (ALT), гамма-глутамілтрансфераза (GGT), алкалін-фосфатаза та білірубін повідомлялося рідко.

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

### ***Передозування.***

Передозування проявляється посиленням токсичної дії. Клінічно припустима токсичність спостерігалася при введенні гемцитабіну в однократних дозах до 5,7 г/м<sup>2</sup> внутрішньовенно протягом 30 хвилин кожні 2 тижні. У разі підозри на передозування пацієнту необхідно забезпечити постійний лікарський контроль, включаючи контроль формули крові. При необхідності показане проведення симптоматичної терапії. Антидот гемцитабіну невідомий.

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

Препарат протипоказаний для застосування у період вагітності або годування груддю.

### ***Діти.***

Препарат не застосовують у педіатричній практиці у зв'язку з відсутністю клінічного досвіду.

### ***Особливі заходи безпеки.***

#### **Запобіжні заходи під час роботи з препаратом Онкогем®.**

При роботі із зазначеним препаратом, як і при роботі з іншими протипухлинними препаратами, необхідно дотримуватися обережності. Готувати розчини для інфузій треба у спеціально призначеному для цього приміщенні з дотриманням асептичних умов. Необхідно користуватися захисними рукавичками та уникати контакту препарату зі шкірою та слизовими оболонками. У разі потрапляння препарату на слизові оболонки їх необхідно ретельно промити водою, при потраплянні на шкіру – промити водою з милом.

### ***Особливості застосування.***

Застосовувати тільки під постійним наглядом лікаря, який має досвід терапії цитотоксичними препаратами. Збільшення тривалості і частоти введення доз підвищують токсичність препарату. Гемцитабін пригнічує функцію кісткового мозку, що проявляється лейкоцитопенією, тромбоцитопенією та анемією. З обережністю призначають препарат пацієнтам з порушенням процесів кровотворення. Попереднє лікування цитотоксичними препаратами збільшує частоту і ступінь вираженості лейкопенії і тромбоцитопенії. Зменшення кількості лейкоцитів та/або тромбоцитів може відбуватися і після відміни препарату. При застосуванні препарату регулярно здійснюють контроль показників периферичної крові. Онкогем® з обережністю призначають хворим з порушенням функції печінки та/або нирок, при цьому періодично контролюють їх функціональний стан (рівень активності трансаминаз, креатиніну, сечовини). Жінкам репродуктивного віку необхідно застосовувати ефективні заходи контрацепції під час лікування гемцитабіном.

При виникненні побічних реакцій у вигляді нудоти, блювання необхідна корекція дози препарату.

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

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

На період лікування слід утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної уваги і швидкості психічних і рухових реакцій.

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

*Супутня радіотерапія (разом або в перші 7 днів після введення гемцитабіну):* токсичність, спричинена терапією різними методами, залежить від багатьох факторів, включаючи дозу гемцитабіну, частоту інфузій, дозу опромінювання, схему, за якою проводиться радіотерапія, заплановану техніку, зону та об'єм опромінювання.

Дослідження показали, що гемцитабін має радіосенсибілізуючу активність. Коли гемцитабін призначався у дозі 1000 мг/м<sup>2</sup> протягом до 6 тижнів разом із терапевтичним опромінюванням грудної клітки пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів, спостерігалася значна токсичність у вигляді тяжкого і потенційно загрозливого для життя пацієнта мукозиту, езофагіту та пневмоніту, особливо у пацієнтів, для лікування яких застосовувалася радіотерапія у великих обсягах (медіана лікування обсягом 4795 см<sup>3</sup>).

При недрібноклітинному раку легенів встановлена доцільність застосування гемцитабіну в менших дозах у комбінації з радіотерапією з передбаченою токсичністю. Опромінювання грудної клітки в дозах 66 Гр проводили у поєднанні з гемцитабіном (600 мг/м<sup>2</sup>, чотири рази) і цисплатином (80 мг/м<sup>2</sup>, двічі) протягом 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 чи після опромінення. Дані показують, що застосування гемцитабіну можна розпочинати після того, як гострі наслідки опромінення минають або щонайменше через тиждень після радіотерапії.

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

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.* Гемцитабін – протипухлинний препарат, що виявляє цитотоксичну дію, яка обумовлена інгібуванням синтезу ДНК. Препарат метаболізується в клітині до активних дифосфатних і трифосфатних нуклеозидів. Дифосфатні нуклеозиди, що утворилися, по-перше, інгібують дію рибонуклеотидредуктази. Цей фермент каталізує реакції, внаслідок яких у клітині утворюються дезоксинуклеотидтрифосфати для синтезу ДНК, що призводить до зниження їх концентрації у клітині. По-друге, одержані при метаболізмі препарату трифосфатні нуклеозиди активно конкурують за включення в ланцюг ДНК, а також можуть включатися в РНК. Після вбудовування внутрішньоклітинних метаболітів препарату в ланцюг ДНК до її зростаючих ланцюгів додається один додатковий нуклеотид, що призводить до повного інгібування подальшого синтезу ДНК і запрограмованої загибелі клітини.

*Фармакокінетика.* Після одноразової інфузії препарату у дозі 1 г/м<sup>2</sup> протягом 30 хвилин пік концентрації гемцитабіну у плазмі крові досягається через 3-15 хвилин після закінчення інфузії. Зв'язування препарату з білками плазми дуже мале. Об'єм розподілу його у тканинах невеликий і складає в середньому 11 л/м<sup>2</sup>. Препарат метаболізується в клітинах печінки, нирок, крові та інших тканин організму ферментом цитидиндеаміназою поетапно до утворення неактивного урацилового метаболіту. У процесі внутрішньоклітинного метаболізму утворюються активні дифосфатні і трифосфатні нуклеозиди. Внутрішньоклітинна концентрація нуклеозидів зростає пропорційно до концентрації препарату у плазмі крові. При досягненні рівноважної концентрації гемцитабіну в плазмі понад 5 мкг/мл внутрішньоклітинна концентрація нуклеозидів більше не зростає. Після інфузійного введення



ЗАТВЕРДЖЕНО

Сторінка 6 з 6. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України

протягом 30 хвилин гемцитабіну у дозі 1 г/м<sup>2</sup> концентрація в плазмі буде приблизно 5-4 мкг/мл протягом 1,5 годин, що забезпечить достатню концентрацію нуклеозидів усередині клітини. Внутрішньоклітинні метаболіти в плазмі крові і сечі не виявляються. Препарат виводиться переважно у вигляді урацилового метаболіту (в основному із сечею, менше 1 % – з калом); у незміненому вигляді із сечею виводиться 1 % від дози. Період напіврозпаду становить майже 17 хвилин. При багаторазовому введенні цей показник трохи зростає. У жінок кліренс препарату трохи нижчий, ніж у чоловіків. Дослідження кінетики препарату у хворих з нирковою або печінковою недостатністю не проводилися. Очікується, що при зниженій функції нирок в організмі може накопичуватись неактивний метаболіт.

**Фармацевтичні характеристики.**

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

**Несумісність.**

Не змішувати і не застосовувати одночасно з іншими препаратами в одній і тій самій інфузійній системі.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не зберігати в холодильнику.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 1 флакону з препаратом у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Ципла Лтд.

**Місцезнаходження.**

Центральний офіс: Мумбаї Централ, Мумбаї – 400 008, Індія.