

**Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу Гемцитабін
ФаРес, порошок для розчину для інфузій по 200 мг та 1000 мг**
Міжнародна непатентована назва: Gemcitabine

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювань

Карцинома яєчників

Рак яєчників входить до п'яти провідних місць щодо захворюваності на рак та смертності жінок з розвинених країн. Однак рівень захворюваності та смертності за останні кілька десятиліть зменшується після введення оральних контрацептивів, які є найкращим визнаним захисним фактором захворювання. Захворюваність на рак яєчників становить 33 випадки на 100 000 жінок у віці 50 років і старше. Середній вік пацієнта при встановленні діагнозу - 57 років. Орієнтовний ризик протягом життя становить 1 випадок у 70 жінок, що становить 1,4% випадків життя. Щорічні показники захворюваності та смертності в середньому за 1997–2006 рр. Впали на 1,6% та 0,3% на рік.

Карцинома молочної залози

Рак молочної залози є найпоширенішою причиною смерті від раку у жінок у всьому світі. У 2008 році приблизно 1,4 мільйона жінок діагностували рак молочної залози у всьому світі з відповідними 460000 смертельними випадками. З них приблизно 450000 жінкам діагностували захворювання в Європі з відповідними 140000 смертельними випадками, тоді як, як повідомляється, 68000 жінкам діагностували захворювання в Африці із відповідними 37000 смертями. Показано, що такі фактори ризику, як пізня менопауза, вживання оральних контрацептивів, куріння сигарет та сімейний анамнез раку молочної залози, по різному впливають на ризик розвитку молочної залози серед чорношкірих та білих (Abdulrahman, Ganiy Opeyemi and Rahman, Ganiyu Adebisi, 2012)

Недрібноклітинний рак легенів

Рак легенів є провідною причиною смертності від раку в усьому світі. У Північній Америці рак легенів став більш переважаючим серед колишніх курців. Недрібноклітинний рак легенів складає 85% усіх випадків раку легенів. Після первинного діагнозу, уточнення за допомогою комп'ютерної томографії або позитронно-емісійної томографії має вирішальне значення для визначення відповідної терапії. Коли це можливо, хірургічна резекція залишається єдиним найбільш послідовним і успішним варіантом лікування. Однак на момент встановлення діагнозу близько 70% пацієнтів з раком легенів перебувають з локально розвиненою або метастатичною хворобою. (Molina JR, et al, 2008).

Рак сечового міхура

Рак сечового міхура - поширений рак у Великобританії. У 2008 році діагностовано 10 335 нових випадків. Це найчастіше зустрічається пухлина сечовидільної системи, що становить близько 1 кожні 30 нових випадків раку щороку у Великобританії. У Великобританії рак сечового міхура є четвертим за частотою раком серед чоловіків, із 790 нових випадків діагностовано у 2008 році. Це порівнюється з 2945 випадків жіночої статі, що дає співвідношення чоловік: жінка 5: 2. У жінок це одинадцятий найпоширеніший рак (Cancer Research UK 3). Щорічно 382 660 нових випадків раку сечового міхура трапляються щороку, і за загальною частотою раку він займає шосте місце (Cancer Research UK 3). Смертність від раку сечового міхура показала тенденції до зменшення протягом останніх 2

десятиліть у кількох західноєвропейських країнах (хоча і на 10-15 років пізніше аналогічних тенденцій у США), але все ще зростає в деяких країнах Східної Європи.

Рак підшлункової залози

Рак підшлункової залози - це захворювання, при якому злоякісні (ракові) клітини виявляються в тканинах підшлункової залози. На жаль, навіть при ранній діагностиці рівень смертності високий, що пояснює, чому, незважаючи на низьку захворюваність, він займає восьме місце у світовому рейтингу смертності від раку. В Європі рак підшлункової залози - четверта провідна причина смерті від раку (78 000, 6,2%). Міжнародні показники захворюваності різняться в різних країнах, що означає, що фактори навколишнього середовища є важливими. З цих факторів куріння є найбільш добре підтвердженим етіологічним засобом, що пояснює приблизно 25% всіх випадків. За підрахунками, близько 70 000 людей діагностували рак підшлункової залози в країнах Європейського Союзу в 2008 році.

VI.2.2. Резюме переваг лікування

Дозвіл на продаж Гемцитабін ФаРес призначений для генеричного лікарського засобу. Переваги його лікування аналогічні оригінальному лікарському засобу. Гемцитабін ФаРес містить гемцитабін як активну речовину, який є нуклозидним аналогом з клінічно значною активністю щодо різних пухлин. В даний час клінічні дослідження зосереджуються в основному на раку підшлункової залози, сечового міхура, молочної залози, яєчників та недрібноклітинного раку легенів.

Рак яєчників

Хоча загальний намір лікування пацієнтів з рецидивуючим раком яєчників є паліативним, середня загальна виживаність перевищує 12 місяців при чутливому до платини рецидивуючому раку яєчників. Пацієнти з раком яєчників можуть очікувати, що час від першого рецидиву захворювання до смерті буде довшим, ніж період від діагнозу до першого рецидиву. Є поточні дані проспективних рандомізованих досліджень, що карбоплатин у поєднанні з гемцитабіном (або паклітакселом) надає перевагу виживання без прогресування перед монотерапією платиною для пацієнтів із чутливим до платини раком яєчників. Оскільки ефективність режимів гемцитабіну / карбоплатину та паклітакселу / платини здається порівнянною на основі аналогічного виживання без прогресування захворювання (обидві комбінації надають 3-місячну перевагу), при прийнятті рішення про комбінацію, яку слід використовувати, слід враховувати профілі токсичності. Комбінації гемцитабін / карбоплатин слід віддавати перевагу пацієнтам із периферичною нейропатією, що лежить в основі. Оскільки алопеція, пов'язана з паклітакселом, може знизити загальну якість життя, комбінація гемцитабіну та карбоплатину може бути кращою для пацієнтів, у яких алопеція є основним фактором (Kose et al., 2006).

Рак молочної залози

Гемцитабін має широку протипухлинну активність зі значною активністю монотерапії при раку молочної залози, частота відповіді коливається від 22% до 42% залежно від особливостей попереднього лікування пацієнтів. Загалом, сприятлива активність гемцитабіну та його новий механізм дії, на додаток до значною мірою несумісної токсичності, сприяли його подальшому розвитку в поєднанні з різними хіміотерапевтичними засобами, включаючи таксани. Кілька досліджень фази I та II повідомили про вражаючу активність поєднання гемцитабін / таксан із припущенням про клінічний синергізм між цими 2 класами препаратів. З огляду на чудову та тривалу активність, про яку повідомляють для цього поєднання, подальші випробування фази II були зосереджені на оптимізації доз та графіків. Безумовно, результати досліджень - це чітке

поліпшення моноактивності таксанів при метастатичному раку молочної залози; нещодавно повідомлене дослідження III фази (O'Shaughnessy et al., 2003) порівнює гемцитабін та паклітаксел порівняно з паклітакселем, що явно підсилює вищі результати, продемонстровані для комбінації. Будучи окремим агентом або в поєднанні з таксанами, гемцитабін залишається раціональним вибором для лікування раку молочної залози (Yardley, 2004).

Рак сечового міхура

При лікуванні раку сечового міхура гемцитабін вводять перед цисплатином. Рекомендована доза гемцитабіну становить $1 \text{ г} / \text{м}^2$ на 1, 8 та 15 дні 28-денного циклу. Вищезазначені клінічні дослідження продемонстрували активність гемцитабіну та цисплатину при запущеному раку сечового міхура. Частота відповіді та виживання наближалися до тих, про які раніше повідомляли для M-VAC, і з, мабуть, більш керованим профілем токсичності. Вищезазначені дані (зокрема, дані von der Maase та співавт. (2000) показали, що режим гемцитабін-цисплатин має високу ефективність та хорошу переносимість і може використовуватися для широкого кола пацієнтів.

Рак підшлункової залози

При лікуванні раку підшлункової залози може бути призначений початковий курс прийому гемцитабіну $1 \text{ г} / \text{м}^2$ один раз на тиждень протягом 7 тижнів, після чого після однотижневого періоду відновлення проводиться режим інфузій один раз на тиждень протягом 3 тижнів поспіль з 4. Дані двох клінічних випробувань оцінювали використання гемцитабіну у пацієнтів із місцево поширеним або метастатичним раком підшлункової залози. Перше випробування порівнювало гемцитабін із 5-фторурацилом (5-ФУ) у пацієнтів, які не отримували попередньої хіміотерапії. У другому дослідженні вивчалось використання гемцитабіну у пацієнтів з раком підшлункової залози, які раніше отримували схему лікування лише 5-ФУ або з його включенням до інших препаратів. В обох дослідженнях перший цикл гемцитабіну вводили внутрішньовенно у дозі $1000 \text{ мг} / \text{м}^2$ протягом 30 хвилин один раз на тиждень протягом 7 тижнів (або до тих пір, поки токсичність не вимагала утримання дози), а потім тиждень відпочинку від лікування гемцитабіном. В результаті досліджень Гемцитабін показаний як лікування першої лінії пацієнтам із локально запущеною (нерезектабельна стадія II або стадія III) або метастатичною (стадія IV) аденокарциномою підшлункової залози, яку раніше лікували фторурацилом.

Недрібноклітинний рак легенів (НДКРЛ)

Гемцитабін призначається для лікування дорослих пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним НДКРЛ. Гемцитабін у комбінації з цисплатином призначається для лікування першої лінії пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним НДКРЛ.

При недрібноклітинному раку легенів гемцитабін може вводитися як окремий засіб; Рекомендується $1 \text{ г} / \text{м}^2$ раз на тиждень протягом 3 тижнів поспіль із 4. Як варіант, його можна давати перед цисплатином. Використовується два графіки; гемцитабін $1,25 \text{ г} / \text{м}^2$ дається в дні 1 і 8 21-денного циклу, або гемцитабін $1 \text{ г} / \text{м}^2$ дається в дні 1, 8 і 15 28-денного циклу.

VI.2.3 Відсутня інформація щодо переваг лікування

Існує обмежений досвід клінічних випробувань застосування гемцитабіну у дітей віком 18 років і молодше.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Упередження
Пригнічення кісткового мозку	Гемцитабін може пригнічувати вироблення кістковим мозком клітин крові. Це проявляється в зменшенні кількості лейкоцитів (лейкопенія), зменшенні тромбоцитів (тромбоцитопенія) та зменшенні еритроцитів (анемія). Це найпоширеніша токсичність гемцитабіну, що обмежує дозу. Підвищений ризик зараження є наслідком лейкопенії, анемія може спричинити втому або задуху, а тромбоцитопенія пов'язана з підвищеним ризиком кровотечі та синців.	Перед кожною інфузією необхідно брати проби крові, щоб оцінити, чи достатньо клітин крові. Лікар може вирішити змінити дозу або відкласти лікування, залежно від загального стану пацієнта та якщо кількість клітин крові занадто низька.
Нефротоксичність	Гемолітичний уремичний синдром - синдром, який характеризується прогресуючою недостатністю нирок (уремія), руйнуванням еритроцитів (гемолітична анемія) та низьким рівнем тромбоцитів (тромбоцитопенія). Повідомлялося про частоту нижче 0,1%, і тому це рідкісний побічний ефект лікування гемцитабіном.	Необхідно виконати аналіз крові, щоб перевірити, як працюють нирки до та під час лікування гемцитабіном. Лікар може прийняти рішення змінити лікування.
Головний біль з проблемами зору, сплутаність свідомості, судоми або напади, підвищення артеріального тиску (синдром задньої оборотної енцефалопатії)	Дуже рідко гемцитабін самостійно або в комбінації з іншими препаратами, що застосовуються для лікування раку, викликає головний біль зі змінами зору, сплутаність свідомості, припадками або приступом і підвищенням артеріального тиску. Синдром задньої оборотної енцефалопатії, як правило, оборотний за допомогою відповідних підтримуючих заходів.	Необхідно негайно повідомити лікаря у разі наявності або попередньої історії головного болю, сплутаності свідомості, підвищення артеріального тиску, судом та втрату зору.
Серцеві збої, гострі серцеві проблеми (інфаркт	Існує ризик серцевих розладів під час лікування гемцитабіном у пацієнтів із захворюваннями серця в анамнезі. Ознаками можуть бути нерегулярне	Необхідно повідомити лікаря, якщо раніше були захворювання серця.

міокарда)	серцебиття та низький артеріальний тиск.	
Рідини з дрібних судин просочуються в тканини (синдром капілярного витоку)	Синдром капілярного витоку, який означає, що рідина з дрібних судин просочується в тканини, дуже рідко повідомляється у пацієнтів, які отримують гемцитабін. Якщо розпізнати рано, стан зазвичай піддається лікуванню, але зафіксовано летальні випадки.	Ефект може бути керованим, якщо його розпізнати вчасно. Лікар може прийняти рішення змінити лікування.
Труднощі дихання (Легенева токсичність)	Дуже часто виникає легке утруднення дихання незабаром після вливання гемцитабіну, яке незабаром проходить, проте рідко можуть виникати більш серйозні проблеми з легеньми. Нагромадження рідини в альвеолах і паренхімі легень (набряк легень), хвороби легень, що вражають тканини та простір навколо повітряних мішків легень (інтерстиціальний пневмоніт) або запалення легеневої паренхіми, що призводить до порушення газообміну при системному вивільненні, рідко повідомлялося про медіатори запалення (гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС)) у поєднанні з терапією гемцитабіном.	Лікар може вирішити змінити лікування, якщо з'являються ознаки легеневої токсичності.
Гепатотоксичність	Прийом гемцитабіну пацієнтам з метастазами в печінці або наявними в анамнезі запаленнями печінки (гепатитом), алкоголізмом або цирозом печінки може призвести до загострення основного порушення печінки.	Необхідно робити аналіз крові, щоб перевірити, як працює печінка до та під час лікування гемцитабіном.
Шкірна токсичність (Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона)	Терапія гемцитабіном дуже рідко може викликати великі пухирі з лущенням шарів шкіри, лихоманкою та ознобом (токсичний епідермальний некроліз) та сильними пухирями та кровотечами у губах, очах, роті, носі та геніталіях (синдром Стівенса-Джонсона)	Слід негайно перервати лікування, якщо виявляться будь-які ознаки токсичності шкіри
Радіаційна взаємодія	Гемцитабін робить клітини більш чутливими до радіації. Повідомлялося про променеву травму на цільових тканинах, наприклад, запалення стравоходу (езофагіт), запалення товстої кишки (коліт) та запалення легеневої тканини	Слід повідомити лікаря, якщо пацієнт нещодавно переніс або збирається проходити

	(пневмоніт) у поєднанні як із одночасним, так і без одночасного застосуванням гемцитабіну. На шкірі, яка раніше піддавалася променевій терапії під час лікування гемцитабіном, можуть виникати шкірні висипання, такі як сильний сонячний опік (радіаційний відкликання).	променеву терапію.
--	---	--------------------

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Системне захворювання після вакцинації живими аттенуйованими вакцинами	Жовта лихоманка та інші живі ослаблені вакцини не рекомендуються під час лікування гемцитабіном через ризик виникнення системних, можливо летальних захворювань, особливо у пацієнтів з імунодепресією. Необхідно повідомити лікаря, якщо пацієнт нещодавно був вакцинований.
Безпліддя	Чоловікам рекомендується не планувати дитину протягом лікування і 6 місяців після лікування Гемцитабіном. Якщо ви хочете стати батьком дитини під час лікування або протягом 6 місяців після лікування, зверніться за порадою до свого лікаря або фармацевта. Можливо, вам доведеться звернутися за консультацією щодо зберігання сперми перед початком терапії.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Безпека у пацієнтів зі зниженою функцією нирок або печінки	Перед першим вливанням у необхідно взяти проби крові, щоб оцінити, чи є достатньою робота нирок і печінки. Періодично треба брати зразки крові, щоб оцінити роботу нирок і печінки
Застосування у дітей	Гемцитабін ФаРес не рекомендується застосовувати дітям до 18 років через недостатню кількість даних про безпеку та ефективність. Немає відповідних вказівок щодо застосування Гемцитабіну ФаРес у дітей
Вагітні або годуючі груддю жінки	Якщо пацієнт вагітна або планує вагітність, необхідно повідомити про це лікаря. Використання Гемцитабіну ФаРес слід уникати під час вагітності. Лікар повинен обговорити з пацієнтом потенційний ризик прийому Гемцитабіну ФаРес під час вагітності. Якщо пацієнт годує груддю, необхідно повідомити про це лікаря. Необхідно припинити годування груддю під час лікування

	Гемцитабіном ФаРес.
--	---------------------

VI.2.5. Резюме заходів щодо мінімізації ризиків з точки зору безпеки

Лікарський засіб має коротку характеристику препарату, яка надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам детальну інформацію про те, як застосовувати ліки, а також описує ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Інформація для пацієнтів доступна простою мовою в листівці з упаковкою. Заходи, перелічені в цих документах, відомі як "рутинні заходи мінімізації ризиків". Коротка характеристика лікарського засобу та листівка з упаковкою є частиною інформації про ліки.

Цей препарат не має додаткових заходів щодо мінімізації ризику.

VI.2.6. Пост-маркетинговий план розвитку препарату

Не застосовується.

VI.2.7. Резюме змін у Плані управління ризиками з часом

Не застосовується.