

VI.2 Елементи резюме для громадськості

VI. 2.1 Огляд епідеміології захворювання

Місцеворозповсюджений та рак сівового міхура з утворенням метастазів (вторинних вогнищ злоякісного пухлинного росту, що поширюються з пухлини різними шляхами) (місцевий або розповсюджений рак порожнистого органу у нижній частині черева, в якому зберігається сеча, до моменту виділення з тіла): У Великобританії рак сечового міхура є сьомим за частотою виникнення типом раку. Найбільш розповсюдженим типом раку сечового міхура є перехідноклітинна карцинома, проте, існують й інші типи, включаючи плоскоклітинну карциному, аденокарциному, і рідше - дрібноклітинну карциному та саркому. У всьому світі рак сечового міхура є розповсюдженим видом раку, частота виникнення якого продовжує зростати. За оцінками, у світі відомо про 261,000 випадків раку сечового міхура, в тому числі про 115,000 із летальним наслідком. Рак сечового міхура є дев'ятим за розповсюдженістю діагностованим раком у світі, прогнозоване співвідношення між чоловіками та жінками 3,8:1,0. У будь-якій часовій точці 2,7 млн. людей мають в анамнезі рак сечового міхура.

Місцеворозповсюджена або метастатична аденокарцинома підшлункової залози (місцевий або розповсюджений рак залози у травній системі):

Відомо про 279,000 випадків раку підшлункової залози, які було діагностовано у всьому світі у 2008 році. Європа та Північна Америка мають найвищу частоту виникнення раку підшлункової залози, особливо високі показники у чоловіків у Центральній та Східній Європі. Найнижчі показники в країнах Азії та Африки. Рак підшлункової залози є п'ятою за частотою причиною смерті від раку у Великобританії, у 2008 році таких смертей було 7,781. Рівні смертності в Європейському Союзі (ЄС) стабільно більш високі у чоловіків, ніж у жінок. Центральна- та східноєвропейські країни мають найвищі рівні смертності, а Португалія та Кіпр - найменші. Рак підшлункової залози є онкозахворюванням із однією з найбільш високих показників смертності і продовжує залишатися значною невирішеною проблемою здоров'я на початку 21-го століття.

Прогресуючий недрібноклітинний рак легень:

Рак легень є другим за розповсюдженістю типом раку у чоловіків у Великобританії (за даними 2009 року), і становить близько 14% всіх нових випадків раку у чоловіків. Він є третім за розповсюдженістю типом раку у жінок (за даними 2009 року), і становить більш ніж 11% всіх нових випадків раку у жінок. У 2009 році було зареєстровано 41,428 нових випадків раку легень у Великобританії, серед них: 23,041 (56%) – у чоловіків і 18,387 (44%) у жінок, співвідношення чоловіків та жінок становило більш ніж 12:10. Недрібноклітинний рак легень становить приблизно 85% всіх випадків раку легень. Регіональні варіації частоти його виникнення відображають переважання кількості курців; зокрема, найнижчий та найвищий показник частоти виникнення раку легень зафіксовані для Юти та Кентуккі, найнижчий та найвищий рівні паління визначені відповідно. Із зменшенням кількості курців рак легень зустрічається частіше серед колишніх, ніж теперішніх курців.

Місцеворозповсюджена або метастатична епітеліальна карцинома яєчників (місцевий або розповсюджений рак яєчника – частини жіночої репродуктивної

системи):

Найвищі показники частоти виникнення раку яєчників зафіксовані у Північній, Центральній та Східній Європі, за ними йдуть Західна Європа та Північна Америка, і найнижчі показники в Африці та різних частинах Азії. Тенденції у частоті виникнення раку яєчників варіюють за віком, і можна спостерігати, що зростання частоти раніше відзначалося у жінок віком 65 і старше; між 1975 та 1999 рр. – частота виникнення для жінок віком 65+ зросла з 43 до 68 на 100,000, зростання становило більше, ніж 50%. Зниження частоти виникнення з початку 2000-х років було відзначено за всіма віковими групами, але жінки у віці 50-64 продемонстрували найбільше зменшення (з 44 на 100,000 у 2001 р. до 34 на 100,000 у 2008 р.). Широке розповсюдження використання контрацептивних пігулок, що знижує ризик, є одним з можливих пояснень стабільності показників у жінок молодшого віку та, можливо, нещодавнього його зниження у віковій групі 65 років і старше. Дослідження тенденцій у частоті виникнення раку та смертності в 28 європейських країнах продемонструвало аналогічні нещодавнє зниження показників частоти його виникнення, особливо у молодших жінок, у більшості країн Північної та Західної Європи (але не у решти Європи). Деякі з цих варіацій можна пояснити географічними відмінностями у прийомі оральних контрацептивних засобів по всій Європі.

Локально рецидивуючий або метастатичний рак молочної залози:

Рак молочної залози є найчастіше діагностованим видом раку у жінок по всьому світу, орієнтовно 1,38 млн. нових випадків було діагностовано у 2008 році (приблизно 23% від всіх лише у жінок, та близько 11% всіх випадків у чоловіків та жінок разом). Частота виникнення раку молочної залози у жінок найвища у Західній Європі і найнижча у Східній та Центральній Африці, варіація показників частоти у світі різниться у п'ять разів між регіонами світу. Частота виникнення раку молочної залози у жінок зросла за багато років в економічно розвинених регіонах світу; і зараз рівні у Центральній та Східній Європі та на Близькому Сході, які були історично порівняно низькими, почали швидко зростати. Частота виникнення раку молочної залози у жінок пов'язана з бідністю; це один з небагатьох видів раку, де частота виникнення нижча для більш бідних жінок та існує чітка тенденція до зменшення рівнів від найменш до найбільш бідних жінок.

VI.2.2 Резюме результатів лікування.

Гемцитабін призначений для лікування місцеворозповсюдженого або метастатичного раку сечового міхура у комбінації з цисплатином.

Гемцитабін призначений для лікування пацієнтів з місцеворозповсюдженою або метастатичною аденокарциномою підшлункової залози.

Гемцитабін, у комбінації з цисплатином, призначений для терапії першої лінії у пацієнтів з місцеворозповсюдженим або метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ). Монотерапія Гемцитабіном може бути розглянута для пацієнтів літнього віку або тих, у кого показник загального стану складає 2.

Гемцитабін призначений для лікування пацієнтів з місцеворозповсюдженою або метастатичною епітеліальною карциномою яєчників, у комбінації з карбоплатином, у пацієнтів з рецидивуючим захворюванням після інтервалу без поновлення симптомів принаймні у 6 місяців після терапії першої лінії на основі препаратів платини.

Гемцитабін, у комбінації з паклітакселом, призначений для лікування пацієнтів з неоперабельним, локально рецидивуючим або метастатичним раком молочної

залози, рецидив якого стався після допоміжної/неoad'ювантної хіміотерапії. Попередня хіміотерапія має включати антрациклін, якщо лише це не є протипоказано.

Клінічна ефективність була продемонстрована за наступними затвердженими клінічними показаннями.

Рак сечового міхура

Клінічне дослідження за участю 405 пацієнтів з прогресуючою або метастатичною уротеліальною перехідноклітинною карциномою продемонструвало відсутність різниці між двома групами лікування, гемцитабін/цисплатин у порівнянні із метотрексат/вінбластин/адриаміцин/цисплатин (MVAC), з точки зору медіани виживаності (12,8 та 14,8 місяців відповідно, $p=0.547$), часу до прогресування захворювання (7,4 та 7,6 місяців відповідно, $p=0.842$) та частоти відповіді (49,4% та 45,7% відповідно, $p=0.512$). Проте, комбінація гемцитабіну та цисплатину мала кращий профіль токсичності, ніж MVAC.

Рак підшлункової залози

У клінічному дослідженні за участю 126 пацієнтів з прогресуючим або метастатичним раком підшлункової залози, гемцитабін продемонстрував статистично значущу вищу частоту відповіді клінічної користі, ніж 5-фторурацил (23,8% та 4,8% відповідно, $p=0.0022$). Також статистично значуще подовження часу до прогресування з 0,9 до 2,3 місяців (логранговий критерій $p<0.0002$) та статистично значуще подовження медіанного виживання з 4,4 до 5,7 місяців (логранговий критерій $p<0.0024$) спостерігалися у пацієнтів, які лікувалися гемцитабіном, у порівнянні з пацієнтами, які лікувалися 5-фторурацилом.

Недрібноклітинний рак легень

У клінічному дослідженні на 522 пацієнтах з неоперабельним, місцеворозповсюдженим або метастатичним НДКРЛ, гемцитабін у комбінації з цисплатином продемонстрував статистично значущу вищу частоту відповіді, ніж лише цисплатин (31,0% та 12,0%, відповідно, $p<0.0001$). Статистично значуще подовження часу до прогресування, з 3,7 до 5,6 місяців (логранговий критерій $p<0.0012$) та статистично значуще подовження медіанного виживання з 7,6 місяців до 9,1 місяців (логранговий критерій $p<0.004$) спостерігалися у пацієнтів, які лікувалися гемцитабіном/цисплатином у порівнянні з пацієнтами, які лікувалися цисплатином.

В іншому клінічному дослідженні за участю 135 пацієнтів з НДКРЛ стадії III або IV, комбінація гемцитабіну та цисплатину продемонструвала статистично значущу вищу частоту відповіді, ніж комбінація цисплатину та етопозиду (40,6% та 21,2%, відповідно, $p=0.025$). Статистично значуще подовження часу до прогресування, з 4,3 до 6,9 місяців ($p=0.014$) спостерігалось у пацієнтів, які лікувалися гемцитабіном/цисплатином у порівнянні з пацієнтами, які лікувалися етопозидом/цисплатином. В обох дослідженнях було виявлено, що в обох групах лікування переносимість була аналогічною.

Карцинома яєчників

У клінічному дослідженні за участю 356 пацієнтів з прогресуючою епітеліальною карциномою яєчників, які мали рецидив принаймні через 6 місяців після завершення терапії на основі препаратів платини, вони отримували терапію гемцитабіном та карбоплатином (GCb), або карбоплатином (Cb). Статистично значуще подовження часу до прогресування захворювання, з 5,8 до 8,6 місяців (логранговий критерій $p=0.0038$) спостерігалось у пацієнтів, які лікувалися GCb у порівнянні з пацієнтами, які лікувалися Cb. Різниця у частоті відповіді в 47,2% у групі GCb порівняно із 30,9% у групі Cb ($p=0.0016$) та у медіані виживання: 18 місяців (GCb) порівняно із 17,3 (Cb) ($p=0.73$) на користь групи GCb.

Рак молочної залози

У клінічному дослідженні за участю 529 пацієнтів з неоперабельним, локально рецидивуючим або метастатичним раком молочної залози з рецидивом після допоміжної/неoad'ювантної хіміотерапії, гемцитабін у комбінації з паклітакселом продемонстрував статистично значуще подовження часу до прогресування захворювання з 3,98 до 6,14 місяців (логранговий критерій $p=0.0002$) у пацієнтів, які лікувалися гемцитабіном/паклітакселом у порівнянні з пацієнтами, які лікувалися лише паклітакселом. Після 377 смертей загальна виживаність склала 18,6 місяців порівняно із 15,8 місяцями (логранговий критерій $p=0.0489$, HR 0.82) у пацієнтів, які лікувалися гемцитабіном/паклітакселом у порівнянні з пацієнтами, які лікувалися паклітакселом, та загальна частота відповіді склала 41,4% та 26,2% відповідно ($p=0.0002$).

Проте, компанія Аккорд не проводила жодних досліджень для визначення очікуваної користі гемцитабіну, зважаючи на його подібність до препарату, що існує на даний час на ринку.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Немає.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні засоби
Мієлосупресія (стан, при якому функція кісткового мозку пригнічується)	Гемцитабін може пригнічувати активність кісткового мозку, що призводить до зменшення кількості клітин крові: лейкоцитів, тромбоцитів та зниження рівня гемоглобіну. Дуже частими побічними ефектами гемцитабіну є: низький рівень гемоглобіну, зниження рівню білих кров'яних клітин, тромбоцитів. Частими побічними ефектами є: жар, що супроводжується зниженням рівня лейкоцитів (фебрильна нейтропенія).	Пацієнт повинен розповісти лікарю якомога раніше, якщо він почав відчувати будь-який з цих побічних ефектів. Низький рівень гемоглобіну (анемія), лейкоцитів та тромбоцитів буде визначено через проведення аналізу крові. Стан пацієнтів, які отримують гемцитабін, повинен контролюватися до введення кожної дози із моніторингом рівня лейкоцитів, тромбоцитів та гемоглобіну. При виявленні гемцитабін-індукованої мієлосупресії може бути необхідною тимчасова відміна або модифікація терапії.
Тяжкі шкірні реакції	Рідко зустрічаються наступні побічні реакції, включаючи лущення шкіри, утворення виразок та	Пацієнт повинен повідомити лікаря негайно, якщо він почав відчувати будь-який з цих ефектів.

	пухирів, десквамацію шкіри та тяжкі ураження шкіри. Дуже рідко поширеними побічними ефектами гемцитабіну є: тяжкі висипання із свербіжем, утворення везикул або лущення шкіри (синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз)	
Легенева токсичність (ураження легень)	Частими побічними ефектами гемцитабіну є: кашель, нежить. Нечасто зустрічаються наступні ефекти: інтерстиціальний пневмоніт (рубцювання повітряних мішечків легень), спазм дихальних шляхів (хрипи) та аномальна рентгенографія/томографія грудної клітини (фіброз легенів). Рідко зустрічаються дистрес-синдром у дорослих (тяжке запалення легенів, що викликає дихальну недостатність)	Пацієнт повинен повідомити лікаря негайно, якщо він почав відчувати будь-який з цих ефектів. Якщо ці реакції розвиваються, необхідно розглянути можливість припинення терапії гемцитабіном. Раннє застосування підтримувальних заходів може допомогти полегшити стан пацієнта.

Гіперчутливість (алергічні реакції)	Гемцитабін може викликати алергічні реакції, що включають шкірні висипи від легкого до помірного ступеня (дуже часто), свербіж (часто), або гарячку (дуже часто). Дуже рідко поширеними побічними ефектами гемцитабіну є тяжкі алергічні реакції із висипами тяжкого ступеня, включаючи почервоніння шкіри з подразненням, набряки рук, ніг, гомілок, обличчя, губ, ротової порожнини або гортані (що може викликати труднощі при ковтанні або диханні), хрипи, прискорене серцебиття та відчуття, що ви втрачаєте свідомість (анафілактична реакція).	Не застосовувати препарат, якщо у пацієнта є алергія на гемцитабін або будь-який інший компонент препарату. Пацієнт повинен повідомити лікаря негайно, якщо він почав відчувати будь-який з цих ефектів.
Гемолітико-уремічний синдром (стан, що викликаний аномальною деструкцією червоних кров'яних клітин, які забивають фільтрувальну систему в нирках, що призводить до загрозової для життя ниркової недостатності)	Гемолітико-уремічний синдром є нечастим побічним ефектом гемцитабіну, що супроводжується сильною втомою та слабкістю, пурпурою або маленькими ділянками кровотеч на шкірі (синці), гострою нирковою недостатністю (зменшення або відсутність діурезу), та ознаками інфекції. Він може бути смертельним.	Пацієнт повинен розповісти лікарю якомога раніше, якщо він почав відчувати будь-який з цих побічних ефектів. Гемцитабін слід відмінити, як тільки з'являються перші ознаки цього синдрому. Ниркова недостатність може бути необоротною при відміні препарату та може бути необхідний діаліз.
Радіосенсибілізація (засоби, що роблять клітини пухлини більш чутливими до радіаційної терапії)	Повідомлялося про токсичність при супутній радіотерапії (отримуваній разом із або через <7 днів). Про радіаційне ураження повідомлялося щодо тканин-мішеней (наприклад езофагіт, коліт та пневмоніт) у зв'язку як з супутнім (одержаною разом або через <7 днів), так і несупутнім (одержаною через >7 днів) застосування гемцитабіну.	Необхідно повідомити лікаря до початку радіотерапії, оскільки може виникнути рання або пізня реакція на опромінення при прийомі гемцитабіну. З даних відомо, що прийом гемцитабіну можна розпочинати, коли подолано гострі ефекти від радіації або принаймні через тиждень після опромінення.

Синдром «капілярного просочування» (порушення, при якому рідина з малих кровоносних судин протікає у тканини)	Синдром підвищеної проникності капілярів є дуже рідкісним побічним ефектом гемцитабіну. Симптоми можуть включати набряк ніг, обличчя та рук, набір ваги, гіпоальбумінемію (замало протеїнів у сироватці крові), тяжку гіпотензію (низький кров'яний тиск), гостру ниркову недостатність та набряк легень (наповнення легень рідиною).	Прийом гемцитабіну слід припинити і застосовувати підтримувальні заходи, якщо розвивається синдром «капілярного просочування» під час терапії.
Синдром зворотної задньої енцефалопатії (синдром, що характеризується головним болем, сплутаністю свідомості, судомами та погіршенням зору)	Гемцитабін може спричинити синдром зворотної задньої енцефалопатії, дуже рідкісний побічний ефект з симптомами, що включають головний біль із сплутаністю свідомості, судоми або зміни зору. Цей синдром може мати місце на пізніх курсах лікування та може мати потенційно оборотний характер, якщо його розпізнати раніше та застосувати підтримувальні заходи, контролювати кров'яний тиск, застосувати протисудомну терапію та/або коригування основної причини (а саме припинення прийому провокуючого лікарського засобу), аби уникнути будь-якого ураження центральної нервової системи або смерті.	Повідомте лікаря, якщо протягом лікування цим препаратом у пацієнта виникли будь-які з цих симптомів.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Мутагенність (виникнення постійних змін у структурі генетичного матеріалу клітин чи організмів)	Гемцитабін є мутагенним (провокує постійні зміни у структурі генетичного матеріалу клітин чи організмів) у випробуванні на зворотні мутації, виконаному поза живим організмом, та у мікроядерному тесті на клітинах кісткового мозку, виконаному в живому організмі. Проте, довгострокових досліджень на тваринах для

	оцінки потенціалу канцерогенності не проводилося.
Репродуктивна токсичність та ембріотоксичність (включаючи чоловіче безпліддя) (побічний ефект на сексуальну поведінку та репродуктивну здатність у чоловіків та невагітних жінок і аномальна структура або функціональний розвиток після впливу на вагітних та годуючих жінок)	Оцінка експериментальних досліджень на тваринах продемонструвала репродуктивну токсичність, а саме вроджені дефекти та інші ефекти на розвиток ембріону чи плоду, протікання вагітності або перинатальний та постнатальний розвиток. Чоловікам рекомендовано не планувати народження дітей під час лікування та до 6 місяців після закінчення терапії гемцитабіном.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Досвід застосування гемцитабіну у дітей	Гемцитабін не рекомендований для застосування у дітей віком до 18 років у зв'язку із недостатністю даних щодо безпеки та ефективності його застосування.
Інформація щодо точного дозування у пацієнтів із печінковими або нирковими порушеннями	До першої інфузії слід взяти аналіз крові у разі наявності значної дисфункції нирок або печінки. Пацієнт має негайно повідомити лікаря, якщо у нього розвивається утруднене дихання або він відчуває значну слабкість і є дуже блідим (може бути ознакою ниркової недостатності).

VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх лікарських засобів є Інструкції для медичного застосування, що забезпечують лікарів, фармацевтів та інших працівників охорони здоров'я детальною інформацією про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовано.

VI.2.7 Зведена таблиця змін до плану управління ризиками.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
--------	------	------------------	----------

2.0	20 грудня 2016 року	Проблеми безпеки були узгоджені з іншими затвердженими препаратами, що містять гемцитабін, як у звіті про попередню оцінку, що додається до заявки на перереєстрацію, наступним чином: <i>Важливі ідентифіковані ризики:</i> - Мієлосупресія - Тяжкі шкірні реакції - Легенева токсичність - Гіперчутливість - Гемолітико-уремічний синдром - Радіосенсибілізація - Синдром «капілярного просочування» - Синдром зворотної задньої	ПУР було оновлено на основі звіту про попередню оцінку, що додається до заявки на перереєстрацію (NL/H/2136/001/R/001) для Гемцитабіну.
-----	---------------------	---	--

		<i>Важливі потенційні ризики:</i> - Мутагенність - Репродуктивна токсичність та ембріотоксичність (включаючи чоловіче безпліддя) <i>Відсутня інформація:</i> - Досвід застосування гемцитабіну у дітей - Інформація щодо точного дозування у пацієнтів із печінковими або нирковими порушеннями	
--	--	---	--