

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ  
ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ГЕМЦИТАБІН-ФАРМЕКС,  
ЛІОФІЛІЗАТ ДЛЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ ПО 200 МГ ТА ПО 1000 МГ**

## **VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ**

### **VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ**

#### *Рак сечового міхура.*

Рак сечового міхура займає дев'яте місце в світі серед захворюваності на рак. Число нових випадків раку сечового міхура становить 20,7 на 100 000 населення в рік. Нові випадки захворювання на рак сечового міхура в рік у Сполучених Штатах становлять 72 570, при цьому смертність складає – 15 210. За расовою належністю карциноми сечового міхура становлять 52% для осіб білої раси і 37% для афро-американців.

Згідно з даними Національного канцер-реєстру України рак сечового міхура посідає третє місце у загальній структурі онкозахворювань серед чоловіків і лише 16-те — серед жінок. У 2022 році його виявили у 7,1% чоловіків і 1% у жінок з онкологією.

#### *Рак підшлункової залози.*

Захворюваність на рак підшлункової залози сягає 12,2 осіб на 100 000 населення в рік. Кількість смертей складає 10,9 на 100 000 населення в рік. У Європі рак підшлункової залози є четвертою провідною причиною смерті від раку.

У проведеному аналізі тенденцій смертності від раку підшлункової залози в 54 країнах, включаючи 19 країн Європейського Союзу, виявили, що найвищі показники смертності серед чоловіків в Чехії, Угорщині, Словаччині та країнах Північної Європи (більше 9 випадків на 100 000 населення); тоді як найнижчими були показники в Латинській Америці та Гонконзі (менше 5 на 100 000).

#### *Рак легенів недрібноклітинний.*

Недрібноклітинний рак легенів - найпоширеніший тип раку легенів, захворюваність на недрібноклітинний рак легенів становить до 80-85 % в загальній структурі раку легень. Рак легенів зберігає свій статус головної причини смертності від раку в Європі. В Європі щороку діагностується близько 381 500 пацієнтів із недрібноклітинним раком легенів. У 2020 році в Україні було діагностовано 10351 хворих на рак легенів, 8339 пацієнтів померло за рік по причині такого діагнозу.

#### *Рак яєчників.*

Рак яєчників є дев'ятим за поширеністю онкологічним захворюванням, близько 22 500 нових випадків захворювання реєструється щорічно, серед них - 14 030 смертей. Частота раку яєчників становить 33 випадки на 100 000 жінок віком від 50 років. Середній вік хворого при встановленні діагнозу становить 57 років. У групі ризику знаходиться 1 жінка із 70 жінок.

#### *Рак молочної залози.*

Серед жінок рак молочної залози є найбільш поширеним онкологічним захворюванням після раку шкіри і є другою головною причиною смерті від раку після раку легенів. Щороку діагностується близько 250 000 нових випадків захворювання, при цьому виникає близько 40 000 смертей від раку молочної залози. Рівень смертності на рак молочної залози був найвищим у афроамериканок (34,3 випадки на 100 000 жінок), за ними слідує білошкірі (25,3), латиноамериканці (16,2), американські індіанці / жителі Аляски (13,4) та азіато-американці (12,6).

### **VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ**

За результатами проведеного дослідження ефективність терапії гемцитабіном при лікуванні раку сечового міхура становила 20-28% ( 23-33 особи) із 116 хворих.

Гемцитабін визнаний стандартом хіміотерапії раку підшлункової залози. У клінічному випробуванні за участю 126 хворих з неоперабельним раком підшлункової залози клінічне поліпшення стану було відзначено у 23,8% (30 пацієнтів), 6-місячна виживаємість склала

46% (58 пацієнтів).

При застосуванні гемцитабіну у складі комбінованої 2-терапії у 37 хворих на недрібноклітинний рак легенів III стадії повна регресія пухлини відзначалася у 3 (8,1%) і часткова регресія - у 12 (32,4%) хворих, тобто загальна ефективність складала 40,5%. Стабілізація протікання хвороби зареєстрована у 19 (51,3%) хворих. При цьому радикальну операцію вдалося виконати у 25 із 37 хворих.

У якості першої лінії хіміотерапії раку яєчників застосовується комбінована терапія, до складу якої входить гемцитабін. Серед 44 хворих III-IV стадії раку яєчників ефективність даної терапії виявлена у 25 осіб при медіані безрецидивного виживання 13,4 місяців і загальній 2 виживаємості - 24 місяці.

Лікування гемцитабіном у комбінації з паклітакселом є однією з основних ліній хіміотерапії у хворих на рак молочної залози. Серед 529 пацієнток частота відповіді на лікування (загальна ефективність) при застосуванні комбінації гемцитабіну перевищила 39%, а період загальної виживаємості становила 18,5 місяців.

### VI.2.3 НЕВІДОМЕ ЩОДО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Результатів проведених клінічних досліджень недостатньо для визначення ефективності та безпеки застосування лікарського засобу ГЕМЦИТАБІН-ФАРМЕКС дітям.

Препарат з обережністю призначають пацієнтам з печінковою і нирковою недостатністю, оскільки недостатньо даних, щоб рекомендувати точні дози для таких пацієнтів.

### VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ідентифіковані ризики	Що відомо	Запобіжні заходи
<b>Зміна складу крові, що характеризується різким відхиленням від норми кількості еритроцитів, лейкоцитів або тромбоцитів (мієлосупресія)</b>	Лікування гемцитабіном може пригнічувати функцію кісткового мозку та призводити до порушень показників крові (лейкопенія, тромбоцитопенія та анемія).	З метою запобігання розвитку мієлосупресії під час лікування слід проводити аналіз крові та звертати увагу на такі симптоми, як лихоманка, сильний озноб, біль у горлі або виразки у ротовій порожнині, втома, задишка і блідий вигляд. Хворим, які отримують гемцитабін, після кожної дози 2-препарату слід проводити моніторинг показників крові (кількість тромбоцитів, лейкоцитів і гранулоцитів).
<b>Тяжкі шкірні реакції</b>	Лікування гемцитабіном може призвести до утворення на шкірі висипання у вигляді великих пухирів, виникнення лихоманки та ознобу (токсичний епідермальний некроліз), а також до появи значних пухирів, кровотечі із губ, очей, роту носу і статевих органів (синдром Стівенса-Джонсона).	Можна запобігти появі тяжких шкірних реакцій шляхом моніторингу та раннього виявлення симптомів розладу. Слід припинити лікування гемцитабіном і негайно повідомити лікаря, якщо у хворого виникнуть проблеми пов'язані із шкірою у вигляді утворення пухирців, відшаровування шкіри,

		<p>виникнення лихоманки і ознобу, кровотечі з губ, очей, рота, носа та статевих органів.</p> <p>Також слід повідомити свого лікаря, якщо у хворого раніше уже були подібні прояви нашкірних алергічних реакцій на будь-який лікарський засіб.</p>
<p><b>Легенева токсичність (легеневий набряк, інтерстиціальний пневмоніт або респіраторний дистрес-синдром (ARDS)).</b></p>	<p>Лікування гемцитабіном може призвести до легеневої токсичності із такими проявами, як утворення рідини в легенях, набряк легенів, задишка, підвищена частоти дихання (тахіпное) і низьке насичення киснем (гіпоксемія).</p>	<p>З метою запобігання розвитку легеневої токсичності слід негайно повідомити свого лікаря якщо у хворого виникає задишка, збільшення частоти дихання, втома тощо.</p>
<p><b>Алергічні реакції (гіперчутливість).</b></p>	<p>При терапії гемцитабіном можливе виникнення алергічних реакцій.</p>	<p>Слід негайно повідомити свого лікаря якщо хворий помітить прояви алергічних реакцій, такі як задишка, утруднене дихання, хрипи, набряк зобличчя, губ, язика чи інших частин тіла; висипання, свербіж шкіри.</p> <p>Перед початком лікування потрібно проінформувати медичного працівника, якщо у хворого раніше були алергічні реакції на інші лікарські засоби.</p>
<p><b>Низький рівень гемоглобіну в крові та ниркова недостатність (гемолітико-уремічний синдром).</b></p>	<p>Лікування гемцитабіном може призвести до значних порушень показників крові (мікроангіопатичної гемолітичної анемії, коли швидко падає гемоглобін та проявами супутньої тромбоцитопенії, високим сироватковим білірубіном, сироватковим креатиніном, азотом сечовини крові), що може супроводжуватися тяжким порушенням функції нирок.</p>	<p>Необхідно повідомити свого лікаря, якщо у хворого є попередня історія виникнення анемії, проблеми з печінкою або нирками. В такому випадку, за необхідності, перед початком лікування хворому призначають дослідження функції нирок або печінки.</p>
<p><b>Взаємодія променевою терапією (радіосенсибілізація)</b></p>	<p>Одночасне тривале застосування гемцитабіну та променевої терапії може призвести до значного токсичного впливу на організм хворого у вигляді появи рани та почервоніння у роті (важкий мукозит), запалення стравоходу (езофагіт) і</p>	<p>Хворий повинен негайно повідомити свого лікаря якщо він помітив кашель, утруднене дихання, хрипи і біль у стравоході або набряки.</p> <p>Лікар може призначити зменшення дози гемцитабіну чи променевої терапії або може відмінити одночасне</p>

	припухлості легенів (пневмоніт).	застосування гемцитабіну з променевою терапією.
<b>Витік крові з малих кровоносних судин в тканину тіла (синдром капілярного просочування).</b>	При лікуванні гемцитабіном, також і в поєднанні з іншими хіміотерапевтичними препаратами повідомлялося про виникнення у пацієнтів синдрому капілярного просочування.	З метою запобігання виникненню синдрому капілярного просочування слід проводити регулярний моніторинг його симптомів. Пацієнт повинен негайно повідомити лікаря, якщо помітить будь-який, набряк тіла (гіпоальбумінемія), значне зниження артеріального тиску, біль в нирках, утруднене дихання. При цьому лікування препаратом необхідно припинити.
<b>Головний біль із погіршенням зору, сильне запаморочення, судоми або збільшення артеріального тиску (синдром зворотної задньої енцефалопатії).</b>	У деяких випадках при лікуванні гемцитабіном повідомлялося про виникнення синдрому зворотної задньої енцефалопатії, що включає головний біль із погіршенням зору, сильним запамороченням, сплутаною свідомістю, судомами або збільшенням артеріального тиску тощо.	Хворий повинен повідомити свого лікаря у разі виникнення головного болю із сплутаною свідомістю, підвищеним артеріальним тиском судомами, візуальними ефектами. Необхідно припинити лікування гемцитабіном, якщо хворий відчуває зазначені симптоми.
<b>Інтенсивний біль за грудиною (серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда).</b>	Після введення гемцитабіну повідомлялося пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями можливе виникнення інтенсивного, постійного болю за грудиною, який не припиняється після прийому нітрогліцерину та триває більше 15 хвилин (гострий інфаркт міокарда).	Хворий повинен повідомити свого лікаря про наявність в анамнезі серцево-судинних захворювань. При лікуванні пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями гемцитабіном необхідно бути особливо обережним.
<b>Тяжкі захворювання печінки (серйозна гепатотоксичність).</b>	Введення гемцитабіну при тяжких захворюваннях печінки (гепатит, цироз печінки, метастази у печінці) та надмірному споживанні спиртних напоїв (алкоголізм) може призвести до виникнення печінкової недостатності.	Хворий повинен повідомити свого лікаря про наявність в анамнезі тяжких захворювань печінки та надмірному споживанні спиртних напоїв. Препарат з обережністю призначають пацієнтам із тяжкими захворюваннями печінки та надмірному споживанні спиртних напоїв. Необхідно періодично проводити лабораторну оцінку показників функції печінки.

## ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Потенційні ризики	Інформація щодо даного ризику
<b>Здатність викликати спадкові зміни - мутації (мутагенність)</b>	Результати досліджень, проведених на тваринах, свідчать про те, що гемцитабін може бути мутагенним (викликати зміни у розвитку ембріона або плода). Перед початком терапії гемцитабіном слід проконсультуватися з лікарем щодо можливого ризику мутацій викликати зміни у розвитку ембріона або плода.
<b>Токсичний вплив препарату на репродуктивну систему та її розвиток (включаючи чоловіче безпліддя)</b>	Дослідження у тварин встановили репродуктивну токсичність гемцитабіну. Дані досліджень на тваринах свідчать про зниження утворення сперми (гіпосперматогенез). Чоловікам не рекомендується планувати народження дітей протягом лікування гемцитабіном та протягом 6 місяців після його завершення. Зважаючи на властивість гемцитабіну спричиняти необоротне безпліддя, чоловікам рекомендується вжити заходів щодо зберігання сперми до початку лікування.
<b>Системні захворювання після вакцинації живими атенуйованими вакцинами.</b>	При сумісному застосуванні гемцитабіну із живими вакцинами, в тому числі і проти жовтої гарячки, у пацієнтів зі зниженим імунітетом існує ризик виникнення системного, можливо, летального захворювання. Не рекомендується застосування вакцини проти жовтої гарячки та інших живих вакцин пацієнтам, які отримують лікування гемцитабіном.

## ВАЖЛИВА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Відсутня інформація	Що відомо	
<b>Досвід застосування гемцитабіну в дитячому віці.</b>	Гемцитабін не рекомендується для застосування дітям у віці до 18 років через обмеженість даних щодо безпеки та ефективності лікування у даній віковій категорії.	
<b>Інформація про чіткі дозування при печінковій та нирковій недостатності.</b>	Недостатньо даних щодо встановлених доз для застосування гемцитабіну пацієнтам із печінковою та нирковою недостатністю. Тому слід з обережністю призначати препарат таким пацієнтам.	
<b>Застосування під час вагітності та годування груддю</b>	Відсутні достовірні результати досліджень щодо безпеки застосування гемцитабіну вагітним. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність препарату. Не встановлені дані, чи проникає гемцитабін у грудне молоко та і не виключено появу проявів побічної дії гемцитабіну у немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні.	

## VI.2.5 РЕЗЮМЕ ЗАХОДІВ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ

Як і для всіх лікарських засобів, для препарату ГЕМЦИТАБІН-ФАРМЕКС існує інструкція для медичного застосування - офіційна інформація про медичне застосування лікарського засобу, викладена відповідно до вимог нормативної бази України. Всі раніше ідентифіковані ризики є відомими та керованими, а заходи щодо їх мінімізації повністю відображені в інструкції для медичного застосування та короткій характеристиці ЛЗ.

Інструкція містить короткий опис характеристик препарату, який забезпечує ознайомлення лікарів, фармацевтів, інших фахівців в області охорони здоров'я, а також пацієнтів з докладною інформацією про те, як використовувати цей препарат, а також які можливі прояви побічних реакцій/ризиків при його застосуванні, рекомендації по їх уникненню/мінімізації. Інформація зазначена у розділах «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції», «Особливості застосування».

Ці заходи включають 6 постмаркетинговий моніторинг безпеки медичного застосування на основі стандартних дій по фармаконагляду з використанням спеціально підготовленого кваліфікованого персоналу і всіх елементів системи фармаконагляду, включаючи отримання і обробку спонтанних повідомлень, оцінку і класифікацію побічних реакцій, роботу з базами даних, розслідування сигналів, складання періодично біокардбенд звітів з безпеки, задокументовані методики, оцінку співвідношення «користь / ризик», розробку біокардбв і попереджувальних заходів, оцінку їх ефективності.

Для цього препарат не застосовуються додаткові заходи з мінімізації ризиків.

## VI.2.6 ПЛАН ЗАПЛАНОВАНОГО ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ (ЗАПЛАНОВАНІ ЗАХОДИ У ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ)

Не застосовано.

Постмаркетингові контрольовані та неінтервенційні дослідження з безпеки препарату не плануються.

Будуть проводитися рутинні заходи фармаконагляду за безпекою лікарського засобу.

## ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовано.

Дослідження не передбачені умовами видачі реєстраційного посвідчення.

## VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН ДО ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
2.0.	На момент перереєстрації 2019 р.	<u>Ідентифіковані ризики.</u> Мієлосупресія. Тяжкі шкірні реакції. Легенева токсичність. Гіперчутливість. Гемолітико-уремічний синдром. Радіосенсибілізація. Синдром капілярного просочування. Синдром зворотної задньої енцефалопатії. Серцева недостатність,	До ідентифікованих ризиків додано ризики «Серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда», «Серйозна гепатотоксичність»; до потенційних ризиків додано ризик «Системні захворювання після вакцинації живими атенуйованими вакцинами».

		<p>гострий інфаркт 7іокардда. Серйозна гепатотоксичність.</p> <p><u>Потенційні ризики.</u> Мутагенність. Токсичний вплив на репродуктивну систему та її розвиток (включаючи чоловіче безпліддя). Системні захворювання після вакцинації живими атенуйованими вакцинами.</p> <p><u>Важлива відсутня інформація</u> Досвід застосування гемцитабіну в дитячому віці. Інформація про чіткі дозування при печінковій та нирковій недостатності.</p>	
3.0.	На момент перереєстрації 2023 р.	<p><u>Ідентифіковані ризики.</u> Міелосупресія. Тяжкі шкірні реакції. Легенева токсичність. Гіперчутливість. Гемолітико-уремічний синдром. Радіосенсибілізація. Синдром капілярного просочування. Синдром зворотної задньої енцефалопатії. Серцева недостатність, гострий інфаркт 7іокардда. Серйозна гепатотоксичність.</p> <p><u>Потенційні ризики.</u> Мутагенність. Токсичний вплив на репродуктивну систему та її розвиток (включаючи чоловіче безпліддя). Системні захворювання після вакцинації живими атенуйованими вакцинами.</p> <p><u>Важлива відсутня інформація</u> Досвід застосування гемцитабіну в дитячому віці.</p>	<p>Додано ризик до важливої відсутної інформації: застосування під час вагітності та годування груддю на підставі приведення у відповідність до інформації щодо важливих ризиків за діючою речовиною, представлених на веб-сайті CMDh за посиланням <a href="http://www.hma.eu/464.html?&amp;L=0.-">http://www.hma.eu/464.html?&amp;L=0.-</a></p>

		<p>Інформація про чіткі дозування при печінковій та нирковій недостатності. Застосування під час вагітності та годування груддю.</p>	
3.1.	Під час перереєстрації 2024	<p><u>Ідентифіковані ризики.</u>  Міелосупресія.  Тяжкі шкірні реакції.  Легенева токсичність.  Гіперчутливість.  Гемолітико-уремічний синдром.  Радіосенсibiliзація.  Синдром капілярного просочування.  Синдром зворотної задньої енцефалопатії.  Серцева недостатність, гострий інфаркт 8іокардда.  Серйозна гепатотоксичність.</p> <p><u>Потенційні ризики.</u>  Мутагенність.  Токсичний вплив на репродуктивну систему та її розвиток (включаючи чоловіче безпліддя).  Системні захворювання після вакцинації живими атенуйованими вакцинами.</p> <p><u>Важлива відсутня інформація</u>  Досвід застосування гемцитабіну в дитячому віці.  Інформація про чіткі дозування при печінковій та нирковій недостатності.  Застосування під час вагітності та годування груддю.</p>	<p>Відбулася зміна заявника лікарського засобу із Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я» на ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "КОРПОРАЦІЯ "ЗДОРОВ'Я", Україна. Відповідна інформація відображена у частині I ПУР. Опис ризиків приведено у відповідності до оновленого проєкту інструкції для медичного застосування, приведеного у відповідність до референтного лікарського засобу. У додатку 2 до ПУР додано оновлений проєкт інструкції для медичного застосування.</p>