

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gemcitabine EGIS 200 mg powder for solution for infusion
Гемцитабин Егис 200 mg прах за инфузионен разтвор

Gemcitabine EGIS 1 g powder for solution for infusion
Гемцитабин Егис 1 g прах за инфузионен разтвор

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа gemcitabine hydrochloride (гемцитабин хидрохлорид), еквивалентен на 200 mg gemcitabine (гемцитабин).

Всеки флакон съдържа gemcitabine hydrochloride (гемцитабин хидрохлорид), еквивалентен на 1 g gemcitabine (гемцитабин).

Готовият разтвор съдържа съдържа 38 mg/ml гемцитабин.

Помощни вещества

Всеки флакон от 200 mg съдържа 3,56 mg (0,15 mmol) натрий.

Всеки флакон от 1 g съдържа 17,81 mg (0,77 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бял или почти бял прах.

След разтваряне в 0.9% натриев хлорид, разтворът е бистър до леко опалесцентен и безцветен до бледо жълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Гемцитабин е показан за лечението на локално напреднал или метастатичен рак на пикочния мехур, в комбинация с цисплатин.



Гемцитабин е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен аденокарцином на панкреаса.

Гемцитабин в комбинация с цисплатин е показан за лечение първа линия на пациенти с локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином. За монотерапия с гемцитабин може да се помисли при пациенти в старческа възраст или такива с функционален статус 2 на заболяването.

Гемцитабин е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен епителиален рак на яйчника, в комбинация с карбоплатин при пациенти с релапс след интервал без рецидиви от поне 6 месеца след терапия първа линия с платина.

Гемцитабин, в комбинация с паклитаксел, е показан за лечение на пациенти с неоперабилен, локално рецидивиращ или метастатичен рак на гърдата, получили рецидив след адювантна/неоадювантна химиотерапия. Преди химиотерапията би трябвало да се включи антрациклин, ако не е клинично противопоказан.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението с гемцитабин трябва да бъде назначено от лекар, който има опит в лечението с противоракови лекарствени продукти за химиотерапия.

Препоръчвана дозировка

Рак на никочния мехур

Комбинирана терапия

Препоръчваната доза гемцитабин е $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$, приложена като 30-минутна инфузия. Дозата трябва да се прилага на 1, 8 и 15-ия ден от всеки 28-дневен курс на лечение в комбинация с цисплатин. Цисплатин се прилага в препоръчвана доза от $70\ \text{mg}/\text{m}^2$ на 1-ия ден след гемцитабин или на 2-ия ден от всеки 28 дневен лечебен цикъл. Този 4-седмичен цикъл след това се повтаря. В зависимост от степента на наблюдаваната токсичност при пациента, дозата може да се намалява между циклите или в рамките на един цикъл.

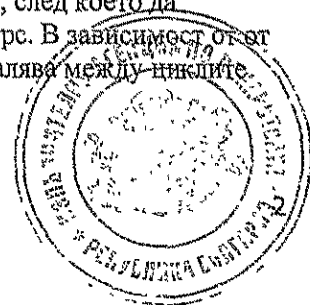
Рак на панкреаса

Препоръчваната доза гемцитабин е $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$, прилаган като 30-минутна интравенозна инфузия. Тя се повтаря веднъж седмично за период до 7 седмици, последвана от едноседмична почивка. Следващите лечебни цикли включват ежеседмично приложение в продължение на 3 последователни седмици от всеки 4 седмици. В зависимост от степента на наблюдаваната токсичност при пациента, дозата може да се намалява между циклите или в рамките на един цикъл.

Недребноклетъчен рак на белия дроб

Монотерапия

Препоръчваната доза гемцитабин е $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$, прилаган като 30-минутна интравенозна инфузия. Това трябва да се повтаря веднъж седмично в продължение на три седмици, след което да последва едноседмична почивка. След това се повтаря четириседмичния курс. В зависимост от степента на токсичност, наблюдавана при пациента, дозата може да се намалява между циклите или в рамките на един цикъл.



Комбинирана терапия

Препоръчаната доза гемцитабин е $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ телесна повърхност, прилаган като 30-минутна интравенозна инфузия, на 1-ви и 8-ми ден от всеки лечебен цикъл (21 дни). В зависимост от степента на токсичност, наблюдавана при пациента, дозата може да се намалява между циклите или в рамките на един цикъл.

Цисплатин се прилага в дози $75\text{-}100\ \text{mg}/\text{m}^2$ през 3 седмици.

Рак на гърдата

Комбинирана терапия

Препоръчва се следния дозировъчен режим за комбинация от гемцитабин + паклитаксел: паклитаксел ($175\ \text{mg}/\text{m}^2$) се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 3 часа през първия ден, след което се прилага гемцитабин $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ като венозна инфузия в продължение на 30 минути на 1-ия и 8-ия ден от всеки 21-дневен лечебен цикъл. В зависимост от степента на наблюдаваната токсичност, дозата може да се намалява между циклите или в рамките на един цикъл. Преди прилагането на комбинацията гемцитабин + паклитаксел, пациентът трябва да има абсолютен брой гранулоцити най-малко $1\ 500\ (\times 10^6/\text{l})$.

Рак на яйчника

Комбинирана терапия

Гемцитабин, в комбинация с карбоплатин се препоръчва при следния дозировъчен режим: на 1-ия и 8-ия ден от всеки 21-дневен цикъл на лечение се прилага $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ гемцитабин като 30-минутна интравенозна инфузия. На първия ден след гемцитабин, трябва да се приложи карбоплатин, при което трябва да се достигнат стойности на $\text{AUC}\ 4,0\ \text{mg}/\text{ml}/\text{min}$. В зависимост от степента на токсичност, наблюдавана при пациента, дозата може да се намалява между циклите или в рамките на един цикъл.

Мониторирани за токсичност, коригирани на дозата поради токсичност

Корекция на дозата поради нехематологична токсичност

За откриване на нехематологична токсичност са необходими редовни прегледи и изследване на функцията на бъбреците и черния дроб. В зависимост от степента на токсичност, наблюдавана при пациента, дозата може да се намалява между циклите или в рамките на един цикъл. По принцип, при тежка нехематологична токсичност (степен 3 или 4), с изключение на гадене/повръщане, терапията с гемцитабин трябва да се прекрати или намали по преценка на лекуващия лекар. Лечението трябва да се прекрати до изчезване на токсичността, по преценка на лекаря.

Относно адаптирането на дозите на цисплатин, карбоплатин и паклитаксел в комбинираната терапия, моля потърсете информация в съответната Кратка характеристика на продукта.

Корекция на дозата поради хематологична токсичност

Начало на цикъла

При всички показания пациентите трябва да бъдат мониторирани преди всяка доза за броя на тромбоцити и гранулоцити. Преди започване на лечебния цикъл, пациентите трябва да имат абсолютен брой гранулоцити най-малко $1\ 500\ (\times 10^6/\text{l})$ и брой на тромбоцити $100\ 000\ (\times 10^6/\text{l})$.

В рамките на курса на лечение

Корекцията на дозата на гемцитабин в рамките на един лечебен цикъл трябва да става в съответствие със следните таблици:



Корекция на дозата на гемцитабин в рамките на един цикъл при рак на пикочния мехур, недребноклетъчен рак на белия дроб и рак на панкреаса като монотерапия или в комбинация с цисплатин

| Абсолютен брой гранулоцити ($\times 10^6/l$) | | Брой тромбоцити ($\times 10^6/l$) | Процент от стандартната доза гемцитабин (%) |
|--|-----|-------------------------------------|---|
| > 1 000 | И | > 100 000 | 100 |
| 500 – 1 000 | или | 50 000 – 100 000 | 75 |
| < 500 | или | < 50 000 | Пропуска се дозата* |

*Пропуснатата доза няма да се прилага отново в рамките на цикъла преди абсолютния брой на гранулоцитите да достигне най-малко 500 ($\times 10^6/l$), а броят на тромбоцитите достигне 50 000 ($\times 10^6/l$).

Корекция на дозата на гемцитабин в рамките на един цикъл за рак на гърдата в комбинация с паклитаксел

| Абсолютен брой гранулоцити ($\times 10^6/l$) | | Брой тромбоцити ($\times 10^6/l$) | Процент от стандартната доза гемцитабин (%) |
|--|-----|-------------------------------------|---|
| $\geq 1 200$ | и | > 75 000 | 100 |
| 1 000 - < 1 200 | или | 50 000 – 75 000 | 75 |
| 700 - < 1 000 | и | $\geq 50 000$ | 50 |
| < 700 | или | < 50 000 | Пропускане на дозата* |

*Пропуснатата доза няма да се прилага отново в рамките на лечебния цикъл. Лечението ще започне на 1-ия ден от следващия цикъл, когато абсолютния брой на гранулоцитите достигне най-малко 1 500 ($\times 10^6/l$), а броят на тромбоцитите достигне 100 000 ($\times 10^6/l$).

Корекция на дозата на гемцитабин в рамките на лечебния курс при пациенти с рак на яйчника, в комбинация с карбоплатина

| Абсолютен брой гранулоцити ($\times 10^6/l$) | | Брой тромбоцити ($\times 10^6/l$) | Процент от стандартната доза гемцитабин (%) |
|--|-----|-------------------------------------|---|
| $\geq 1 500$ | и | $\geq 100 000$ | 100 |
| 1 000 – 1 500 | или | 75 000 – 100 000 | 50 |
| < 1 000 | или | < 75 000 | Пропускане на дозата* |

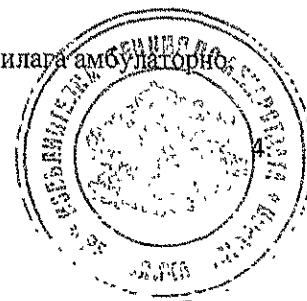
*Прекъснатото лечение не може да бъде възобновено в рамките на същия цикъл. Лечението ще започне на първия ден от следващия цикъл, след като абсолютният брой гранулоцити достигне най-малко 1 500 ($\times 10^6/l$), а броят на тромбоцитите достигне 100 000 ($\times 10^6/l$).

Корекция на дозата поради хематологична токсичност през последващите цикли, за всички индикации

- Абсолютен брой на гранулоцити $< 500 \times 10^6/l$ за повече от 5 дни
- Абсолютен брой на гранулоцити $< 100 \times 10^6/l$ за повече от 3 дни
- Фебрилна неутропения
- Тромбоцити $< 25 000 \times 10^6/l$
- 1-седмично отлагане на последващ цикъл поради токсичност.

Начин на приложение:

Лекарственият продукт се понася добре по време на инфузия и може да се прилага амбулаторно.



Ако настъпи екстравазация, обикновено инфузията се прекратява незабавно и след това започва отново в друг кръвоносен съд. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно след приложение.

За инструкции относно разтваряне, вижте т. 6.6.

Специални популации

Пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция

Гемцитабин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция, тъй като данните от клинични проучвания са недостатъчни, за да се дадат ясни препоръки за дозировката при тези популации пациенти (вижте т. 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

Гемцитабин се понася добре от пациенти над 65 години. Няма данни, които да доказват необходимостта от коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст, освен препоръките, които се отнасят до всички пациенти (вижте т.5.2).

Деца (< 18 години)

Няма достатъчно данни относно безопасност и ефикасност на гемцитабин при деца под 18 години, ето защо употребата му при деца не се препоръчва.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Приложение по време на кърмене (вижте т.4.6).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Установено е, че удълженото време за инфузия и увеличената честота на дозиране водят до увеличаване на токсичността.

Хематологична токсичност

Гемцитабин може да потисне костномозъчната функция, което се изразява с левкопения, тромбоцитопения и анемия.

Пациентите на гемцитабин трябва да бъдат изследвани преди всяка доза за броя на тромбоцитите, левкоцитите и гранулоцитите. Трябва да се прецени възможността от прекратяване или промяна в лечението, когато се открие потискане на костномозъчната функция, индуцирано от лекарства (вижте т. 4.2). Миелосупресията, обаче, трае кратко време и обикновено не води до намаляване на дозата и рядко – до прекратяване на лечението.

Броят на кръвните клетки в периферната кръв могат да продължат да падат и след спиране на лекарствения продукт. При пациенти с увредена костномозъчна функция, лечението трябва да започне внимателно.

Както и при другите лечения с цитостатици, рискът от кумулативно потискане на костномозъчната функция трябва да се вземе под внимание, когато лечението с гемцитабин е съпътствано от друга химиотерапия.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Прилагането на гемцитабин при пациенти с анамнеза за чернодробни метастази или прекаран



хепатит, алкохолизъм или чернодробна цироза, може да доведе до обостряне на съществуващата чернодробна дисфункция.

Необходимо е редовно да се проследяват лабораторните показатели на бъбречната и чернодробна функция (включително и вирусологични тестове).

Гемцитабин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробна недостатъчност и пациенти с бъбречна дисфункция, тъй като информацията от клинични проучвания е недостатъчна, за да позволи категорични препоръки относно дозировката при тези групи пациенти (вижте т.4.2).

Съпътстваща лъчетерапия

Съпътстваща лъчетерапия (прилагана едновременно с гемцитабин или през интервал ≤ 7 дни): има съобщения за токсичност (вижте т.4.5 за подробности и препоръки за употреба).

Живи ваксини

Ваксината против жълта треска и други живи атенюирани ваксини не се препоръчват при пациенти, лекувани с гемцитабин (вижте т.4.5).

Сърдечносъдови нарушения

Поради риска от сърдечни и/или съдови нарушения, свързани с гемцитабин, трябва да се обърне специално внимание на пациентите с анамнеза за сърдечносъдово заболяване.

Белодробни нарушения

Докладвани са наблюдения за влияние на терапията с гемцитабин върху белоия дроб, понякога тежки (например белодробен оток, интерстициален пневмонит или синдром на остър респираторен дистрес (ОРДС)). Етиологията на тези влияния не е известна. При поява на такива нежелани реакции, лечението с гемцитабин трябва да бъде преустановено. Ранното прилагане на поддържащо лечение може да подобри положението.

Бъбречни нарушения

Рядко се съобщава за хемолитично-уремичен синдром при пациенти лекувани с гемцитабин (вижте т.4.8). Лечението с гемцитабин трябва да бъде преустановено при първите признаци на микроангиопатична хемолитична анемия, като бързо спадане на нивото на хемоглобина със съпътстваща тромбоцитопения, повишаване нивото на серумния билирубин, серумен креатинин, урея или LDH. Бъбречната недостатъчност може да се окаже необратима даже ако лечението бъде преустановено, и е възможно да се наложи прилагането на диализа.

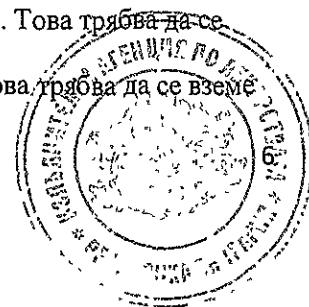
Фертилитет

В проучвания за фертилитет е установено, че гемцитабин води до хипосмерматогенеза при мъжки мишки (вижте т.5.3). Ето защо, мъжете, лекувани с гемцитабин, са съветвани да не стават бащи по време на лечението и до 6 месеца след него, и да потърсят съвет относно криоконсервацията на сперма преди да започнат лечението, тъй като има риск от безплодие в резултат на лечението с гемцитабин (вижте т.4.6).

Натрий

Гемцитабин Егис 200 mg съдържа 3,56 mg (< 1 mmol) натрий в един флакон. Това трябва да се вземе под внимание при пациенти на диета на нискосолева диета.

Гемцитабин Егис 1 g съдържа 17,81 mg (< 1 mmol) натрий в един флакон. Това трябва да се вземе под внимание при пациенти на нискосолева диета.



4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействия (вижте т.5.2).

Лъчетерапия:

Едновременно приложение (едновременно или с интервал ≤ 7 дни). Токсичността, свързана с тази многопланова терапия зависи от редица различни фактори, включително дозата на гемцитабин, честота на приложението му, радиационна доза, техники на планиране на лъчетерапията, облъчвана тъкан и обем на облъчване. Предклиничните и клинични проучвания показват, че гемцитабин има лъчечувствителна активност.

В единично клинично изпитване, при което на пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб е прилаган гемцитабин в доза до $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ за период до 6 последователни седмици, в комбинация с торакално облъчване, е наблюдавана токсичност под формата на тежък и животозастрашаващ мукозит (особено езофагит и пневмонит), най-вече при пациенти, получаващи голям обем лъчетерапия (средни терапевтични обеми = $4,795\ \text{cm}^3$). Последващи проучвания са показали, че е възможно да се прилага гемцитабин в по-ниски дози със съпътстваща лъчетерапия и с предсказуема токсичност. Във Фаза II изпитване, торакална лъчетерапия при 66 Gy е провеждана едновременно с лечение с гемцитабин ($600\ \text{mg}/\text{m}^2$ четири пъти) и цисплатин ($80\ \text{mg}/\text{m}^2$ два пъти) за период от 6 седмици.

Все още не е установен оптималният дозов режим за безопасно прилагане на гемцитабин, заедно с лъчетерапия в терапевтични дози.

Неедновременно приложение (с интервал > 7 дни): Наличната информация не показва повишена токсичност при приложение на гемцитабин при пациенти с предшестваща лъчетерапия, освен късни токсични прояви от облъчването. Данните показват, че прилагането на гемцитабин може да започне след отзвучаване на остриите ефекти от облъчването или поне една седмица след лъчетерапията.

За токсични прояви от облъчването в някои тъкани се съобщава (например езофагит, колит и пневмонит) както при едновременното, така и при неедновременното приложение на гемцитабин.

Други

Ваксина за жълта треска и други живи атенюирани ваксини не се препоръчват поради риск от системно заболяване с възможен фатален изход, особено при индивиди, чиято имунна система е потисната.

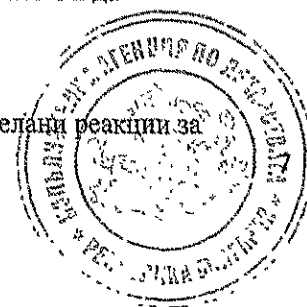
4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни относно приложението на гемцитабин при бременни. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вижте т. 5.3). На базата на резултати от проучвания при животни и механизма на действие на гемцитабин, този лекарствен продукт не трябва да се използва по време на бременността, освен само по строги индикации. Пациентките трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на лечението с гемцитабин и да предупреждават лекаря си веднага след установяване на бременност.

Кърмене:

Не е известно дали гемцитабин се екскретира в кърмата и възможните нежелани реакции за



кърмачето не могат да се изключат. Кърменето трябва да бъде прекратено по време на лечението с гемцитабин.

Фертилитет:

В проучвания с животни е установено, че гемцитабин води до хипосперматогенеза при мъжки мишки (вижте т.5.3). Ето защо мъже, които са лекувани с гемцитабин, трябва да бъдат съветвани да не създават деца по време на лечението и до 6 месеца след това, както и да направят криоконсервация на сперма преди лечението поради риск от безплодие, вследствие терапията с гемцитабин.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефекта върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак, има съобщения, че гемцитабин може да причини лека до умерена сънливост, особено в комбинация с алкохол. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не шофират и работят с машини, докато не се установи, че този ефект не настъпва при тях.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции свързани с лечението с гемцитабин, включват: гадене с или без повръщане, повишени стойности на чернодробните трансминази (AST/ALT) и на алкалната фосфатаза, за които се съобщава при приблизително 60% от пациентите; протеинурия и хематурия, наблюдавани при близо 50% от пациентите; диспнея при 10-14% от пациентите (най-често при пациенти с рак на белия дроб); алергичен кожен обрив при приблизително 25% от пациентите и свързан със сърбеж при 10% от пациентите.

Честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции се влияят от дозата, скоростта на инфузия и интервалите между дозите (вижте т. 4.4). Дозоограничаващите нежелани реакции са намаления брой тромбоцити, левкоцити и гранулоцити (вижте т. 4.2).

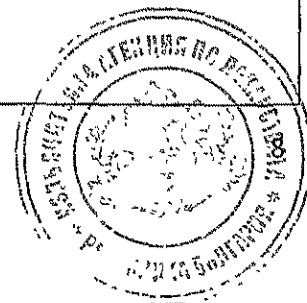
Данни от клинични проучвания

Нежеланите лекарствени реакции се разпределят в следните групи по честота:

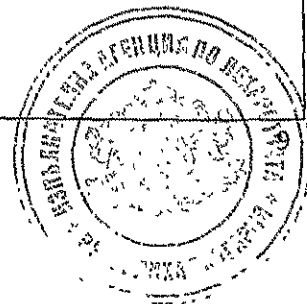
Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблицата по-долу описва нежеланите реакции, базирани на съобщения от клинични изпитвания, в низходящ ред по тяхната сериозност.

| Система, орган, клас | Честота |
|--|--|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Много чести |
| | • Левкопения (неутропения степен 3=19,3%; степен 4 =6%). Костномозъчната супресия обикновено е лека до умерена и се отразява най-много на броя на гранулоцитите (вижте т.4.2) |
| | • Тромбоцитопения |
| | • Анемия |
| | Чести |
| • Фебрилна неутропения | |
| Много редки | |



| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Тромбоцитоза |
| Нарушения на имунната система | <p>Много редки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Анафилактоидна реакция |
| Нарушения в метаболизма и храненето | <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Анорексия |
| Нарушения на нервната система | <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Главоболие • Безсъние • Сънливост |
| Сърдечни нарушения | <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Инфаркт на миокарда |
| Съдови нарушения | <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хипотония |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | <p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Диспнея – обикновено лека и отзвучава бързо без лечение <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кашлица • Ринит <p>Нечести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Интерстициален пневмонит (вижте т.4.4) • Бронхоспазъм – обикновено лек и преходен, но може да се наложи парентерално лечение |
| Гастроинтестинални нарушения | <p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повръщане • Гадене <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Диария • Стоматит и улцерации в устната кухина • Запек |
| Хепатобилиарни нарушения | <p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повишени стойности на чернодробните трансаминази (AST и ALT) и алкалната фосфатаза <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повишен билирубин <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повишено ниво на гама-глутамил трансфераза (ГГТ) |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | <p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Алергичен кожен обрив често пъти свързан с пруритус • Алоpecia <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сърбеж • Потене <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Улцерации • Поява на мехури по кожата и рани |



| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Лющене <p>Много редки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тежки кожни реакции, включително десквамация и булозни кожни ерупции |
| Мускулно-скелетни и съединително-тъканни нарушения | <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Болки в гърба • Миалгия |
| Бъбречни и уринарни нарушения | <p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хематурия • Лекостепенна протеинурия |
| Общи нарушения и такива на мястото на приложение | <p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Грипоподобни симптоми – най-честите симптоми са повишена температура, главоболие, тръпки, миалгия, астения и анорексия. Има съобщения и за кашлица, ринит, неразположение, изпотвяване и разстройства на съня. • Оток/периферен оток, включително оток на лицето. Отокът обикновено е обратим след прекратяване на лечението. <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повишена температура • Астения • Тръпки <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Реакции на мястото на инжектиране, обикновено леки |
| Наранявания, отравяния и процедурни усложнения | <p>Радиационна токсичност (вижте т.4.5)</p> |

Постмаркетингов опит (спонтанни съобщения) с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни)

Нарушения на нервната система
Мозъчно-съдови инциденти

Сърдечни нарушения
Аритмия /предимно надкамерна/
Сърдечна недостатъчност

Съдови нарушения
Клинични признаци за периферен васкулит или гангрена

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения
Белодробен оток
Синдром на остър респираторен дистрес (ОРДС) (вж т. 4.4) при възрастни

Стомашно-чревни нарушения
Исхемичен колит



Хепато-билиарни нарушения

Тежка хепатотоксичност, включително чернодробна недостатъчност и смърт

Увреждания на кожата и подкожната тъкан

Тежки кожни реакции, включително десквамация и булзни кожни ерупции, в това число синдром на Lyell и синдром на Stevens-Johnson.

Бъбречни и уринарни нарушения

Бъбречна недостатъчност (вж т. 4.4)

Хемолитично-уремичен синдром (вж т. 4.4)

Наранявания, отравяне и процедурни усложнения

Радиационно увреждане ("recall" феномен)

Комбинирана терапия при рак на гърдата

Честотата на хематологичните токсичности от степен 3 и 4, особено неутропения, нараства, когато гемцитабин се прилага в комбинация с паклитаксел. Повишеният брой на тези нежелани реакции, обаче, не е свързан с повишена честота на инфекции или хеморагични инциденти. Умора и фебрилна неутропения се наблюдават по-често, когато гемцитабин се използва в комбинация с паклитаксел. Умората, която не е свързана с анемия, обикновено отзвучава след първия лечебен курс.

| Нежелани лекарствени реакции от степен 3 и 4 паклитаксел спрямо гемцитабин плюс паклитаксел | | | | |
|--|---------------------------------|-----------|-------------------------------------|------------|
| | Брой (%) от пациентите | | | |
| | Група на Паклитаксел (N=259) | | Гемцитабин + Паклитаксел (N=262) | |
| | Степен 3 | Степен 4 | Степен 3 | Степен 4 |
| Лабораторни показатели | | | | |
| Анемия | 5 (1,9) | 1 (0,4) | 15 (5,7) | 3 (1,1) |
| Тромбоцитопения | 0 | 0 | 14 (5,3) | 1 (0,4) |
| Неутропения | 11 (4,2) | 17 (6,6)* | 82 (31,3) | 45 (17,2)* |
| Нелабораторни | | | | |
| Фебрилна неутропения | 3 (1,2) | 0 | 12 (4,6) | 1(0,4) |
| Умора | 3 (1,2) | 1 (0,4) | 15 (5,7) | 2 (0,8) |
| Диария | 5 (1,9) | 0 | 8 (3,1) | 0 |
| Моторна невропатия | 2(0,8) | 0 | 6(2,3) | 1(0,4) |
| Сензорна невропатия | 9(3,5) | 0 | 14(5,3) | 1(0,4) |

*Неутропения от степен 4, продължаваща повече от 7 дни, се наблюдава при 12,6% от пациентите на комбинирана терапия и при 5,0% от пациентите на паклитаксел.



Комбинирана терапия при пациенти с рак на пикочния мехур

| Нежелани реакции степен 3 и 4 MVAC спрямо гемцитабин плюс цисплатин | | | | |
|--|---|----------|--------------------------------|----------|
| | Брой (%) пациенти | | | |
| | Група на MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин) (N=196) | | Гемцитабин + цисплатин (N=200) | |
| | Степен 3 | Степен 4 | Степен 3 | Степен 4 |
| Лабораторни показатели | | | | |
| Анемия | 30(16) | 4(2) | 47(24) | 7(4) |
| Тромбоцитопения | 15(8) | 25(13) | 57(29) | 57(29) |
| Нелабораторни | | | | |
| Гадене и повръщане | 37(19) | 3(2) | 44(22) | 0(0) |
| Диария | 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) |

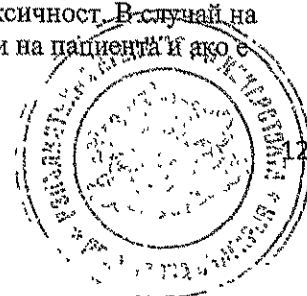
Комбинирана терапия при пациенти с рак на яйчника

| Нежелани реакции степен 3 и 4 карбоплатин спрямо гемцитабин плюс карбоплатин | | | | |
|---|------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|
| | Брой (%) пациенти | | | |
| | Група на карбоплатин (N=174) | | Гемцитабин плюс карбоплатин (N=175) | |
| | Степен 3 | Степен 4 | Степен 3 | Степен 4 |
| Лабораторни показатели | | | | |
| Анемия | 10(5,7) | 4(2,3) | 39(22,3) | 9(5,1) |
| Неутропения | 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) |
| Левкопения | 11(6,3) | 1(0,6) | 84(48,0) | 9(5,1) |
| Нелабораторни | | | | |
| Хеморагия | 0(0,0) | 0(0,0) | 3(1,8) | 0(0,0) |
| Фебрилна неутропения | 0(0,0) | 0(0,0) | 2(1,1) | 0(0,0) |
| Инфекция без неутропения | 0(0) | 0(0,0) | 0(0,0) | 1(0,6) |

Сензорната невропатия се наблюдава по-често в групата на комбинирана терапия, отколкото само на карбоплатин.

4.9. Предозиране

Няма антидот при предозиране на гемцитабин. Единични дози до 5700 mg/m^2 са прилагани през две седмици като 30-минутна венозна инфузия с клинично приемлива токсичност. В случай на подозирано предозиране, трябва да се следят хематологичните показатели на пациента и ако е необходимо, да се започне лечение.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: пиримидинов аналог, АТС код: L01BC05

Цитотоксична активност в клетъчни култури

Гемцитабин проявява значителна цитотоксична активност спрямо култивирани миши и човешки туморни клетки. Неговото действие е фазо-специфично, като убива основно клетки в процес на ДНК синтеза (S- фаза) и при определени обстоятелства блокира развитието на клетки през G₁/S-фазовата граница. In vitro, цитотоксичната активност на гемцитабин зависи от концентрацията и времето.

Противотуморна активност в предклинични модели

В животински туморни модели, противотуморната активност на гемцитабин зависи от честотата на приложението му. Когато гемцитабин се прилага ежедневно при животни, се наблюдава висока смъртност, но минимална антитуморна активност. Установено е, че лечение през интервали от 3 до 4 дни е по-ефикасно и със значителна антитуморна активност срещу широк спектър от миши тумори.

Механизъм на действие

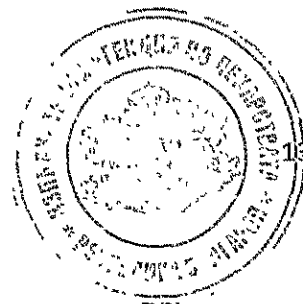
Клетъчен метаболизъм и механизъм на действие: Гемцитабин (dFdC), който е пиримидин антимерит, се метаболизира вътреклетъчно от нуклеозид кинази до активен дифосфат (dFdCDP) и трифосфат (dFdCTP) нуклеозиди. Цитотоксичната активност на гемцитабин се дължи на инхибиране на ДНК синтезата от действията на dFdCDP и dFdCTP. Първо dFdCDP потиска рибонуклеотид редуктазата, която единствено е отговорна за катализиране на реакциите, които генерират деоксинуклеозид трифосфати за ДНК синтеза. Потискането на този ензим от dFdCDP води до намаляване концентрациите на деоксинуклеозидите изобщо и по-специално този на dCTP. Второ, dFdCTP се конкурира с dCTP за инкорпориране в ДНК (самопотенциране).

По същия начин, едно малко количество гемцитабин може също да се инкорпорира в РНК. Така намаляването на вътреклетъчната концентрация на dCTP потенцира инкорпорирането на dFdCTP в ДНК. ДНК полимеразата епсилон е неспособна да отстрани гемцитабин и да възстанови растежа на ДНК веригите. След като гемцитабин се инкорпорира в ДНК, още един допълнителен нуклеотид се добавя към нарастващата ДНК верига. След това допълване става пълно инхибиране на по-нататъшната ДНК синтеза (прикрито прекратяване на веригата). След инкорпорирането в ДНК, гемцитабин индуцира програмираната клетъчна смърт – един процес познат като апоптоза.

Клинични данни

Рак на пикочния мехур

Рандомизирано фаза III проучване при 405 пациенти с напреднал или метастатичен преходноклетъчен карцином на уротелиума не показва различия между двете групи на лечение – гемцитабин/цисплатин и метотрексат/винбластин/адриамицин/цисплатин (MVAC) по отношение на средната преживяемост (12,8 и 14,8 месеца съответно, $p=0,547$), време до прогресиране на заболяването (7,4 и 7,6 месеца съответно, $p=0,842$) и клиничен отговор (49,4% и 45,7% съответно, $p=0,512$). Комбинацията от гемцитабин и цисплатин показва по-благоприятен профил на токсичност от MVAC.



Рак на панкреаса

В рандомизирано проучване от фаза III при 126 пациенти с напреднал или метастатичен рак на панкреаса, гемцитабин показва статистически значим по-добър клиничен отговор, отколкото 5-флуороурацил (23,8% и 4,8% съответно, $p=0,0022$). Освен това, при пациенти, лекувани с гемцитабин, се наблюдава статистически значимо удължаване на времето до прогресиране на заболяването от 0,9 до 2,3 месеца ($\log\text{-rank } p<0,0002$) и статистически значимо удължаване на средната преживяемост от 4,4 до 5,7 месеца ($\log\text{-rank } p<0,0024$) в сравнение с пациенти лекувани с 5-флуороурацил.

Недребноклетъчен рак на белия дроб

В рандомизирано проучване от фаза III при 522 пациенти с неоперабилен, локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб, гемцитабин в комбинация с цисплатин показва статистически значим по-добър клиничен отговор, отколкото цисплатин самостоятелно (съответно 31,0% и 12,0%, $p<0,0001$). При пациенти, лекувани с гемцитабин/цисплатин се наблюдава статистически значимо удължаване на времето до прогресиране на заболяването от 3,7 до 5,6 месеца ($\log\text{-rank } p<0,0012$) и статистически значимо удължаване на средната преживяемост от 7,6 месеца на 9,1 месеца ($\log\text{-rank } p<0,004$), в сравнение с пациентите, лекувани с цисплатин.

В друго рандомизирано фаза III проучване при 135 пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб в стадий IIIВ или IV, комбинацията от гемцитабин и цисплатин показва статистически значим по-добър клиничен отговор отколкото комбинацията цисплатин и етопозид (40,6% и 21,2%, съответно, $p=0,025$). При пациентите, лекувани с гемцитабин/цисплатин се наблюдава статистически значимо удължаване на времето до прогресиране на заболяването от 4,3 до 6,9 месеца ($p=0,014$), в сравнение с пациенти лекувани с етопозид/цисплатин.

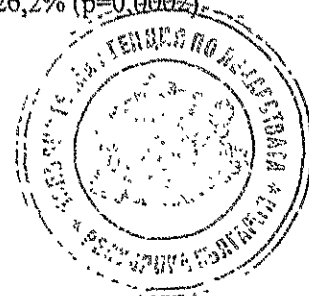
И в двете проучвания е установено, че поносимостта е сходна в двете групи на лечение.

Овариален карцином

В рандомизирано проучване от фаза III при 356 пациенти с напреднал епителиален овариален карцином, които са имали рецидив най-малко 6 месеца след приключване на терапия с платина, са били рандомизирани на терапия с гемцитабин и карбоплатин (GCb), или карбоплатин (Cb). При пациентите, лекувани с GCb се наблюдава статистически значимо удължаване на времето до прогресиране на заболяването от 5,8 до 8,6 месеца ($\log\text{-rank } p=0,0038$) в сравнение с пациентите, лекувани с Cb. Различията в клиничния отговор от 47,2% в групата на GCb спрямо 30,9% в групата на Cb ($p=0,0016$) и средната преживяемост от 18 месеца (GCb) спрямо 17,3 (Cb) ($p=0,73$) е в полза на групата на GCb.

Рак на гърдата

В рандомизирано проучване от фаза III при 529 пациенти с неоперабилен, локално рецидивиращ или метастатичен рак на гърдата с рецидив след адювантна/неoadювантна химиотерапия, гемцитабин в комбинация с паклитаксел показва статистически значимо удължаване на времето до доказване на прогресията на заболяването от 3,98 до 6,14 месеца ($\log\text{-rank } p=0,0002$) при пациенти, лекувани с гемцитабин/паклитаксел, в сравнение с пациенти, лекувани с паклитаксел. След 377 смъртни случаи, общата преживяемост е била 18,6 месеца спрямо 15,8 месеца ($\log\text{ rank } p=0,0489$, HR 0,82) при пациенти лекувани с гемцитабин/паклитаксел, в сравнение с пациентите лекувани с паклитаксел, а като цяло клиничният отговор е бил съответно 41% и 26,2% ($p=0,0002$).



5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на гемцитабин е проучена при 353 пациенти в седем проучвания - 121 жени и 232 мъже на възраст от 29 до 79 години. От тези пациенти, приблизително 45% са с недробенклетъчен рак на белия дроб, а 39% са диагностицирани с рак на панкреаса. Следните фармакокинетични параметри са получени за дози от 500 до 2,592 mg/m², приложени като инфузия за период от 0.4 до 1,2 часа.

Пикови плазмени концентрации (получени 5 минути след края на инфузията): 3,2 до 45,5 µg/ml. Плазмените концентрации на основното съединение след прилагане на доза от 1 000 mg/m²/30 минути са по-големи от 5 µg/ml за около 30 минути след края на инфузията и по-големи от 0,4 µg/ml за още един час.

Разпределение

Обем на разпределение в централния компартмент: 12,4 l/m² за жени и 17,5 l/m² за мъже (интериндивидуална вариабилност 91,9%). Обем на разпределение в периферния компартмент: 47.4 l/m². При обема на периферния компартмент няма разлика между мъже и жени.

Свързването с плазмените протеини е незначително.

Време на полуживот: Варира от 42 до 94 минути, в зависимост от възрастта и пола. За препоръчваната дозова схема, елиминирането на гемцитабин трябва фактически да приключи в рамките на 5 до 11 часа от началото на инфузията. Гемцитабин не кумулира, ако се прилага веднъж седмично.

Метаболизъм

Гемцитабин бързо се метаболизира от цитидин деаминаза в черния дроб, бъбреците, кръвта и други тъкани.

Вътреклетъчният метаболизъм на гемцитабин произвежда гемцитабин моно-, ди- и трифосфати (dFdCMP, dFdCDP и dFdCTP), от които dFdCDP и dFdCTP се считат активни. Тези вътреклетъчни метаболити не се откриват в плазмата или урината. Основният метаболит 2'-деокси-2',2'-дифлуороуридин (dFdU) не е активен и се намира в плазмата и урината.

Екскреция

Системният клирънс варира от 29,2 l/hr/m² до 92,2 l/hr/m² в зависимост от пола и възрастта (интериндивидуална вариабилност 52,2%). Клирънсът за жени е приблизително с 25% по-нисък от стойностите за мъже. Макар и бърз, клирънсът както за мъже, така и за жени намалява с възрастта. За препоръчваната доза гемцитабин 1 000 mg/m² прилагана като 30-минутна инфузия, по-ниските клирънсови стойности за жени и мъже не налагат намаляване на дозата гемцитабин.

Екскреция с урината: по-малко от 10% се екскретират като непроменено лекарство.

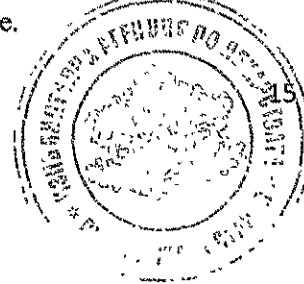
Бъбречен клирънс: 2-7 l/h/m².

През седмицата след приложение, 92 до 98% от приложената доза гемцитабин се излъчва 99% в урината, основно под формата на dFdU и 1% от дозата се екскретира във фекалиите.

Фармакокинетика на dFdCTP

Този метаболит се намира в мононуклеарните клетки на периферната кръв и следващата информация се отнася до тези клетки. Вътреклетъчните концентрации нарастват пропорционално на дозите гемцитабин от 35-350 mg/m²/30min, които дават steady-state концентрации от 0,4-5 µg/ml. При плазмени концентрации на гемцитабин над 5 µg/ml, нивата на dFdCTP не се повишават, което показва, че образуването му в тези клетки е достигнало степен на насищане.

Времето на полуживот е 0,7-12 часа.



Фармакокинетика на dFdU

Пикови плазмени концентрации (3-15 минути след края на 30-минутната инфузия, 1 000 mg/m²): 28-52 µg/ml.

Най-ниска концентрация след еднократна седмична доза: 0,07-1,12 µg/ml без видимо натрупване. Трифазова крива на плазмена концентрация спрямо времето, средно време на полуживот от терминална фаза: 65 часа (33-84 часа).

Образуване на dFdU от първоначалното съединение: 91-98%

Среден обем на разпределение на централния компартмент: 18 l/m² (11-22 l/m²).

Среден steady-state обем на разпределение (V_{ss}): 150 l/m² (96-228 l/m²).

Разпределение в тъканите: екстензивно

Среден видим клирънс: 2.5 l/h/m² (1-4 l/h/m²).

Екскреция с урината: цялостна

Комбинирана терапия гемцитабин и паклитаксел

Комбинираната терапия не променя фармакокинетиката на гемцитабин или паклитаксел.

Комбинирана терапия гемцитабин и карбоплатин

Когато се прилага в комбинация с карбоплатин, фармакокинетиката на гемцитабин не се променя.

Бъбречно увреждане

Леката до умерена бъбречна недостатъчност (GFR от 30 ml/min до 80 ml/min) не оказва значителен ефект върху фармакокинетиката на гемцитабин.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучвания за период до 6 месеца с повтаряща се доза, са провеждани с мишки и кучета, като най-значителната находка е потискане на хемопоезата, което е обратимо.

Гемцитабин показва мутагенен потенциал в *in vitro* мутационен тест и в *in vivo* костномозъчен микронуклеарен тест. Не са провеждани дългосрочни проучвания с животни за оценка на карциногенен потенциал.

При изпитвания за влияние върху фертилитета, гемцитабин води до обратима хипосперматогенеза при мъжки мишки. Промени в женския фертилитет не са наблюдавани.

Оценката на експериментални изпитвания с животни показва репродуктивна токсичност, например вродени дефекти, както и такива върху развитието на ембриона или плода, протичането на гестационния период, както и перинаталното и постнаталното развитие.

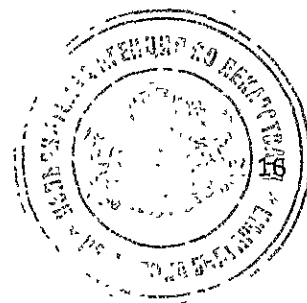
6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Помощни вещества

Манитол

Натриев ацетат трихидрат

Натриев хидроксид (за корекция на рН)



6.2. Физико-химични несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен посочените в т. 6.6.

6.3. Срок на годност

Неотворени флакони: 3 години

След разтваряне:

Химичната и физична стабилност е доказана при 25°C за 24 часа. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, срокът и условията на съхранение преди употреба са отговорност на персонала, прилагащ лекарствения продукт и не трябва да надвишават 24 часа при 25°C.

Разтвореният гемцитабин не трябва да се съхранява в хладилник, тъй като това може да доведе до кристализация.

6.4. Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вижте т. 6.3.

6.5. Данни за опаковката

200 mg прах в 10 ml стъклени флакони от безцветно стъкло (тип I, Ph. Eur.), с гумена бромбутилова запушалка. Флаконът може да бъде със или без защитно пластмасово покритие.

1 g прах в 50 ml стъклени флакони от безцветно стъкло (тип I, Ph. Eur.), с гумена бромбутилова запушалка. Флаконът може да бъде със или без защитно пластмасово покритие.

Вид опаковки

Един флакон, съдържащ 200 mg гемцитабин.

Един флакон, съдържащ 1 g гемцитабин.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати продажба.

6.6. Специални препоръки за работа и унищожаване

Приготвяне на инфузионния разтвор

Трябва да се използват стандартни предпазни мерки при разтваряне и унищожаване на цитостатици. Приготвянето на инжекционни разтвори за инфузия трябва да се извършва в обезопасен бокс и да се използват предпазни престилки и ръкавици. Ако няма обезопасен бокс, персоналет трябва да разполага с маски и защитни очила.



Ако продуктът влезе в контакт с очите, може да настъпи остро дразнене. В такъв случай очите трябва незабавно да се измият обилно с вода. Ако дразненето продължава, консултирайте се с лекар. Ако разтворът попадне върху кожата, засегнатото място трябва обилно да се измие с вода.

Инструкции за разтваряне (и евентуално по-нататъшно разреждане)

Единственият разтворител, одобрен за разтваряне на гемцитабин стерилен прах е натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор за инжекции (без консервант). Имайки предвид разтворимостта на лекарствения продукт, максималната концентрация на гемцитабин трябва да бъде 40 mg/ml. Приготвянето на разтвор с концентрация над 40 mg/ml може да доведе до непълно разтваряне на гемцитабин и трябва да се избягва.

1. Използвайте асептични техники при приготвяне на разтвора и по-нататъшното разреждане на гемцитабин за приложение с интравенозна инфузия.
2. За разтваряне на продукта, 5 ml стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор за инжекции, без консервант, се прибавя към флакон 200 mg или 25 ml стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) разтвор за инжекции без консервант – към флакон от 1 g. Общият обем след разтваряне е 5,26 ml (200 mg флакон) или 26,3 ml (1 000 mg флакон), съответно. Това дава крайна концентрация на гемцитабин 38 mg/ml, което обяснява обема на изместване от лиофилизирания прах. След това се разклаща, за да се разтвори. Възможно е и по-нататъшно разреждане със стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) физиологичен разтвор без консервант. Готовият разтвор е бистър, безцветен до светло сламеножълт на цвят.
3. Парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за наличие на частици и промяна в цвета. Ако се открият видими частици, разтворът не трябва да се използва.

Унищожаването на отпадни материали трябва да става съобразно местните разпоредби за унищожаване на опасни отпадъци.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC
H-1106 Keresztúri út 30-38.
Budapest
УНГАРИЯ

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Август 2009

