

ОДОБР-...О!

ДАТА П. 8058/10 03. 2010

РЧ-20100149

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гемцитин 200 mg прах за инфузионен разтвор  
Gemcitin 200 mg powder for solution for infusion

Гемцитин 1 g прах за инфузионен разтвор  
Gemcitin 1 g powder for solution for infusion

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа:

228 mg гемцитабин хидрохлорид [*gemcitabine hydrochloride*] еквивалентен на 200 mg гемцитабин.

1.140 g гемцитабин хидрохлорид [*gemcitabine hydrochloride*] еквивалентен на 1 g гемцитабин.

След разреждане разтворът съдържа 38mg/ml гемцитабин

#### Помощни вещества

Всеки флакон от 200 mg съдържа 3.5 mg (<1 mmol) натрий.

Всеки флакон от 1000 mg съдържа 17.3 mg (< 1 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор

Прах с бял до белезникав цвят.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### Терапевтични показания

Гемцитабин е показан за лечение на локално напреднал или метастатичен рак на пикочния мехур в комбинация с цисплатин [*cisplatin*].

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

Гемцитабин в комбинация с цисплатин е показан за първоначално лечение (като първи избор) на пациенти с локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен рак на белодроб (НДРБД). Монотерапия с гемцитабин може да бъде обсъждана за възрастни пациенти или с такива със статус на изпълнение 2.



Гемцитабин е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен епителнален рак на яйчника, в комбинация с карбоплатин [*carboplatin*], при пациенти с релапс след минимум 6 месечен период свободен от заболяване след първоначална терапия с платина.

Гемцитабин в комбинация с паклитаксел [*paclitaxel*] е показан за лечение по първи избор на пациенти с невъзможен за резекция, локално рекурентен или метастатичен рак на гърдата с рецидив след адювантна/неoadювантна химиотерапия. Предишната химиотерапия е трябвало да включва антрациклин, освен ако не е бил клинично противопоказан.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Гемцитабин се дава само по предписание от лекар, специалист по онкологична химиотерапия.

### Препоръчителна дозировка

#### Рак на пикочния мехур

##### *Комбинирано използване*

Препоръчителната доза за гемцитабин е 1000 mg/m<sup>2</sup>, въвеждана инфузионно в продължение на 30 минути. Дозата се дава на 1-ви, 8-ми и 15-ти ден от всеки 28-дневен лечебен цикъл в комбинация с цисплатин. Цисплатинът е с препоръчителна доза 70 mg/m<sup>2</sup> през 1-вия ден след гемцитабин или през 2-рия ден от всеки цикъл от 28 дни. После този 4 седмичен цикъл се повтаря. Намаляване на дозата след всеки цикъл или в рамките на самия цикъл може да се приложи въз основа на количеството токсичност, на което пациентът е бил подложен.

#### Рак на панкреаса

Препоръчителната доза за гемцитабин е 1000 mg/m<sup>2</sup>, въвеждана като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Дозата се повтаря веднъж седмично в продължение на до 7 седмици, след което се прави една седмица почивка. Следващите цикли са с инжекции, поставяни веднъж седмично през три последователни седмици от всеки 4-седмичен цикъл. Намаляване на дозата след всеки цикъл или в рамките на самия цикъл може да се приложи въз основа на степента токсичност, на която пациентът е бил подложен.

#### Недребно клетъчен рак на белия дроб

##### *Монотерапия*

Препоръчителната доза за гемцитабин е 1000 mg/m<sup>2</sup>, въвеждана като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Дозата се повтаря веднъж седмично в продължение на 3 седмици, след което се прави една седмица почивка. След това този 4-седмичен цикъл се повтаря. Намаляване на дозата след всеки цикъл или в рамките на самия цикъл може да се приложи въз основа на степента токсичност, на която пациентът е бил подложен.

##### *Комбинирано използване*

Препоръчителната доза за гемцитабин е 1250 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, въвеждана като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути през 1-вия и 8-мия ден от цикъла за лечение (21 дни). Намаляване на дозата след всеки цикъл или в рамките на самия цикъл



може да се приложи въз основа на степента токсичност, на която пациентът е бил подложен. Цисплатин се прилага в дози между 75-100 mg/m<sup>2</sup> веднъж на всеки 3 седмици.

#### Рак на гърдата

##### Комбинирано използване

Гемцитабин в комбинация с паклитаксел се препоръчва като паклитаксел (175 mg/m<sup>2</sup>) се прилага през 1-вия ден в продължение на приблизително 3 часа, въвеждан като интравенозна инфузия, последван от гемцитабин (1250 mg/m<sup>2</sup>), въвеждан като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути през 1-вия и 8-мия ден от всеки 21-дневен цикъл.

Намаляване на дозата след всеки цикъл или в рамките на самия цикъл може да се приложи въз основа на степента токсичност, на която пациентът е бил подложен. Пациентите трябва да имат абсолютен брой на гранулоцитите най-малко 1,500 (x 10<sup>6</sup>/l) преди започване на лечението с комбинация от гемцитабин и паклитаксел.

#### Рак на яйчника

##### Комбинирано използване

Гемцитабин в комбинация с карбоплатин се препоръчва с доза от гемцитабин 1000 mg/m<sup>2</sup> въвеждана през 1-вия и 8-мия ден от всеки 21-дневен цикъл като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. След гемцитабин, карбоплатин трябва да се даде през 1-вия ден в съответствие с целевата площ под кривата (AUC) с доза от 4.0 mg/ml min. Намаляване на дозата след всеки цикъл или в рамките на самия цикъл може да се приложи въз основа на степента токсичност, на която пациентът е бил подложен.

#### Следене за токсичност и промяна на дозата поради токсичност

##### Промяна на дозата вследствие на нехематологична токсичност

Трябва да се правят редовни медицински прегледи на бъбречните и чернодробните функции с оглед откриване на нехематологична токсичност. Намаляване на дозата след всеки цикъл или в рамките на самия цикъл може да се приложи въз основа на степента токсичност, на която пациентът е бил подложен. По принцип за тежка (степен 3 или 4) нехематологична токсичност с изключение на гадене/ повръщане, терапията с гемцитабин трябва да се спре или намали в зависимост от преценката на лекуващия лекар. Дозите трябва да се спрат докато лекарят прецени, че токсичността се разсеяла.

За коригиране на дозата на цисплатин, карбоплатин и паклитаксел при комбинирана терапия, вж. Извлечението с данните за продукта.

##### Промяна на дозата вследствие на хематологична токсичност

###### Започване на цикъл

За всички показания, пациентът трябва да бъде следен за броя на тромбоцитите и гранулоцитите преди всяка доза.

Пациентите трябва да имат абсолютен брой на гранулоцитите минимум 1,500 (x 10<sup>6</sup>/l) и тромбоцити 100.000 (x 10<sup>6</sup>/l) преди започване на даден цикъл.

###### В рамките на цикъла

Промените в дозата на гемцитабин в рамките на цикъла на лечение трябва да бъдат провеждани в съответствие със следните таблици:

**Промяна на дозата на гемцитабин в рамките на цикъл за лечение на рак на пикочния мехур, НДРБД и рак на панкреаса при монотерапия и в комбинация**



<b>цисплатин</b>		
Абсолютен брой на гранулоцитите ( $\times 10^6/l$ )	Брой на тромбоцитите ( $\times 10^6/l$ )	Процент от стандартната доза на <Наименование на продукта> (%)
> 1,000 и	> 100,000	100
500-1,000 или	50,000-100,000	75
<500 или	< 50,000	Пропуснатата доза *

\*Пропуснатото лечение не трябва да бъде възстановявано в рамките на цикъла преди абсолютният брой на гранулоцитите да достигне минимум 500 ( $\times 10^6/l$ ) и броят на тромбоцитите да достигне 50,000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Промяна на дозата на гемцитабин в рамките на цикъл за лечение на рак на гърдата, даван в комбинация с паклитаксел</b>		
Абсолютен брой на гранулоцитите ( $\times 10^6/l$ )	Брой на тромбоцитите ( $\times 10^6/l$ )	Процент от стандартната доза на <Наименование на продукта> (%)
$\geq 1,200$ 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	Пропуснатата доза*

\* Пропуснатото лечение не трябва да бъде възстановявано в рамките на цикъла. Лечението започва от 1-вия ден на следващия цикъл, след като абсолютният брой на гранулоцитите достигне минимум 1,500 ( $\times 10^6/l$ ) и броят на тромбоцитите достигне 100,000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Промяна на дозата на гемцитабин в рамките на цикъл за лечение на рак на яйчника, даван в комбинация с карбоплатин</b>		
Абсолютен брой на гранулоцитите ( $\times 10^6/l$ )	Брой на тромбоцитите ( $\times 10^6/l$ )	Процент от стандартната доза на <Наименование на продукта> (%)
> 1,500 и	> 100,000	100
1000-1,500 или	75,000-100,000	50
<1000 или	< 75,000	Пропуснатата доза *

\* Пропуснатото лечение не трябва да бъде възстановявано в рамките на цикъла. Лечението започва от 1-вия ден на следващия цикъл, след като абсолютният брой на гранулоцитите достигне минимум 1,500 ( $\times 10^6/l$ ) и броят на тромбоцитите достигне 100,000 ( $\times 10^6/l$ ).

*Промени на дозата вследствие на хематологична токсичност в следващи цикли, за всички показания*

Дозата на гемцитабин трябва да бъде намалена до 75% от първоначалната доза при започване на цикъла в случай на следните хематологични токсичности:

- Абсолютен брой на гранулоцитите  $< 500 \times 10^6/l$  в продължителност над 5 дни
- Абсолютен брой на гранулоцитите  $< 100 \times 10^6/l$  в продължителност над 8 дни



- Фибрилна неутропения
- Тромбоцити  $< 25,000 \times 10^6/l$
- Забавяне на цикъла с повече от една седмица поради токсичност

#### Начин на приложение

<Наименование на продукта> се приема добре при инфузия и може да бъде прилаган амбулаторно. Ако възникне екстравазация (изливане навън), вливането трябва да се спре незабавно и да започне от друг кръвоносен съд. След прилагането пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван.

За инструкции, свързани с разреждането, вж. точка 6.6

#### Специални популации

##### Пациенти с бъбречни или чернодробни увреждания

Гемцитабин трябва да бъде използван внимателно при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност, тъй като няма достатъчно информация от клинични изследвания, която да ни позволи да изясним препоръчителните дози за тези популации от пациенти (вж. Точки 4.4 и 5.2).

##### Възрастна популация (> 65 години)

Гемцитабин се приема добре от пациенти на възраст над 65 години. Няма доказателства, които да навеждат на мисълта, че са необходими корекции на дозата, различни от вече препоръчаните за всички пациенти (вж. точка 5.2)

##### Педиатрична популация (< 18 години)

Гемцитабин не се препоръчва за използване при деца под 18-годишна възраст поради липса на достатъчни данни за безопасност и ефективност

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества. Кърмене (вж. точка 4.6)

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба**

Продължаването на времето на вливанията и увеличаването на честотата на дозиране често са показвали повишена токсичност.

#### Хематологична токсичност

Гемцитабин може да потисне функцията на костния мозък, което се проявява с левкопения, тромбоцитопения и анемия.

Пациентите, получаващи гемцитабин трябва да бъдат наблюдавани преди всяка доза за броя на тромбоцити, левкоцити и гранулоцити. Може да се мисли за прекъсване или промяна на лечението при установяване на лекарствено причинено потискане на функцията на костния мозък (вж. точка 4.2). Обаче миелосупресията, причинена от обикновено не води до намаляване на дозата и рядко – до спиране на лечението.



Показателите от изследванията на периферната кръв могат да продължат да се влошават и след прекратяване прилагането на гемцитабин. При пациенти с нарушена функция на костния мозък, лечението трябва да започне внимателно. Както и при другите цитотоксични лечения, трябва да се преценява риска от кумулативно потискане на функцията на костния мозък, когато лечението с гемцитабин се прилага заедно с друга химиотерапия.

#### Чернодробна недостатъчност

Прилагането на гемцитабин при пациенти, които са развили и метастази в черния дроб или имат анамнеза за хепатит, алкохолизъм или чернодробна цироза, може да доведе до влошаване на основната чернодробна недостатъчност.

Периодично трябва да се прави лабораторната оценка на бъбречната и чернодробната функция (включително вирусологични изследвания).

Гемцитабин трябва да се използва внимателно при пациенти с чернодробна недостатъчност или понижени бъбречни функции, тъй като няма достатъчно информация от клинични изследвания, която да позволи ясни препоръки за дозата за тази популация от пациенти (вж. точка 4.2).

#### Съпътстваща лъчетерапия

Съпътстваща лъчетерапия (прилагана едновременно или отделно в рамките на до 7 дни): Докладвана е токсичност (вж. точка 4.5 за допълнителна информация и препоръки за използване).

#### Ваксинации с живи ваксини

Ваксина за жълта треска като и други атенюирани живи ваксини не се препоръчва да бъдат поставяни на пациенти, лекувани с гемцитабин (вж. точка 4.5).

#### Сърдечно-съдови

Поради риск от сърдечни или съдови нарушения при прилагане на гемцитабин, специално внимание трябва да се отделя на пациенти с анамнеза за сърдечносъдови заболявания.

#### Белодробни

Във връзка с лечението с гемцитабин са докладвани белодробни последствия, които понякога са сериозни (като белодробен оток, интерстициална пневмония или остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ОРДС)).

Не е позната етиологията на тези последствия. При развиване на такива последствия, трябва да се прецени евентуалното спиране на лечението с гемцитабин. Ранното прилагане на поддържащи грижи би могло да спомогне за облекчаване на състоянието.

#### Бъбречни

Рядко са обявявани клинични констатации, свързани с хемолитичен уремичен синдром (HUS) при пациенти, получаващи гемцитабин (вж. точка 4.8). Гемцитабин трябва да бъде спрял при първите признаци или данни за микронгиопатична хемолитична анемия като рязко спадане на хемоглобина със съпътстваща тромбоцитопения, увеличаване на серумния билирубин, серумния креатинин, кръвната урея и азота или LDH. Отпадането на бъбречната функция може да бъде необратимо с прекратяването на лечението и може да се наложи диализа.

#### Фертилност



При изследванията за фертилност, гемцитабин води до намалена сперматогенеза при мишки от мъжки пол (вж. точка 5.3). Поради това на мъжете, лекувани с гемцитабин, се препоръчва да не стават бащи по време на лечението и до 6 месеца след него, както и да потърсят допълнителна консултация за криоконсервация на сперма преди началото на лечението, поради опасност от безплодие вследствие лечението с гемцитабин (вж. точка 4.6).

#### Натрий

<Наименование на продукта> 200 mg съдържа 3.5 mg (<1 mmol) натрий във всеки флакон. Това трябва да се вземе предвид при пациенти на диета контролираща натрия.

<Наименование на продукта > 1000 mg съдържа 17.3 mg (< 1 mmol) натрий във всеки флакон. Това трябва да се вземе предвид при пациенти на диета контролираща натрия.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани конкретни проучвания за взаимодействие (вж. точка 5.2)

#### Лъчетерапия

Съпътстваща лъчетерапия (приложение в интервал по-малък или равен на 7 дни) – Токсичността, свързана с тази мултимодална терапия зависи от много различни фактори включително и от дозата на гемцитабин, честотата на прилагането му, дозата на лъчението, метода на планиране на лъчетерапията, целевата тъкан и обем. Предварителните и клиничните изследвания са показали, че гемцитабин изостря чувствителността към лъчението. При единичен опит с прилагане на гемцитабин с доза от 1,000 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 6 последователни седмици едновременно с терапевтично торакално облъчване при пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб е констатирана значима токсичност под формата на остър и потенциално опасен за живота мукозит, като са наблюдавани конкретно езофагит и пневмонит, особено при пациенти подложени на лъчетерапия в големи обеми [средни терапевтични обеми 4,795 cm<sup>3</sup>]. Проучванията, направени впоследствие считат за осъществимо прилагането на гемцитабин в по-ниски дози със съпътстваща лъчетерапия с предвидима токсичност. Например при втората фаза на проучване на недребноклетъчен рак на белия дроб са приложени дози на торакално облъчване от 66 Gy едновременно с прилагането на гемцитабин (600mg/m<sup>2</sup>, четири пъти) и цисплатин (80mg/m<sup>2</sup> два пъти) в продължение на 6 седмици. Оптималният режим за безопасно прилагане на гемцитабин с терапевтични дози на облъчване все още не е определен за всички видове тумори.

Несъпътстваща (приложение в интервал по-голям от 7 дни) – Анализът на данните не показва повишена токсичност при прилагане на гемцитабин над седем дни преди или след облъчването, освен късни токсични прояви след лъчетерапията. Данните сочат, че гемцитабин може да се започне след отшумяване на острите ефекти от лъчелечението или поне една седмица след облъчването.

Съобщава се за радиационно увреждане на таргетните тъкани (например, езофагит, компресионен пневмонит), свързано както със съпътстващото, така и с несъпътстващото прилагане на гемцитабин.



#### Други

Не се препоръчва ваксина за жълта треска като и други атенюирани живи ваксини поради риск от органично и евентуално заболяване, особено при пациенти с имunosупресия.

### **4.6 Бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма достатъчно данни за прилагане на гемцитабин при бременни жени. Проучванията с животни не са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Въз основа на резултатите от проучвания с животни и механизма на действие на гемцитабин, медикаментът не трябва да бъде използван по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. На жените трябва да се препоръчва избягване на забременяване по време на лечение с гемцитабин както и да информират незабавно лекуващия си лекар, ако това все пак се случи.

#### Кърмене

Не е известно дали гемцитабин се екскретира в кърмата, така че нежеланите реакции върху болящото дете не могат да бъдат изключени. По време на терапията с гемцитабин, кърменето трябва да се прекрати.

#### Фертилност

При изследванията за фертилност гемцитабин води до хипосперматогенеза при мъжки пол (вж. точка 5.3). Поради това, на мъжете, лекувани с гемцитабин, се препоръчва да не стават бащи по време на лечението и до 6 месеца след него, както и да потърсят допълнителна консултация за криоконсервация на сперма преди началото на лечението, поради опасност от безплодие вследствие лечението с гемцитабин (вж. точка 4.6).

### **4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са правени проучвания, свързани с влиянието върху способността за шофиране и работа с машини. Има обаче съобщения, че гемцитабин предизвиква лека до умерена сънливост, особено в комбинация с употреба на алкохол. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да избягват шофиране и работа с машини докато бъде установено, че не изпитват сънливост.

### **4.8 Нежелани реакции**

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с лечението с гемцитабин включват: гадене с или без повръщане, повишени чернодробни трансминази (AST/ALT) и алкална фосфатаза, съобщена при приблизително 60% от пациентите; протеинурия и хематурия, съобщена при приблизително 50% от пациентите; диспнея при 10 – 40% от пациентите (най-висока честота при пациентите с белодробен карцином); алергични кожни обриви се проявяват при приблизително 25% от пациентите са свързани със сърбеж при 10% от пациентите.

Честотата и тежестта на негативните реакции са повлияни от дозата, скоростта на инфузията и интервалите между дозите (вж. точка 4.4). Ограничаване на дозата нежелани





реакции са намаляване броя на тромбоцитите, левкоцитите и гранулоцитите (вж. точка 4.2).

Клинични данни от изпитвания

Честотите се определят като: Много чести ( $\geq 1/10$ ), Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), Нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), Редки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1000$ ), Много редки ( $< 1/10,000$ ).

Дадената по-долу таблица с нежелани реакции и честоти се основава на данни от клинични изследвания. В рамките на всяка честотна група нежеланите реакции са представени в низходящ ред по значимост.

Система Орган Клас	Честотна група
Нарушения на кръвта и лимфната система	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Левкопения (Неутропения Степен 3 = 19.3%; Степен 4 = 6%).</li> </ul> <p>Потискането на функцията на костния мозък обикновено е слабо до средно и засяга предимно броя на гранулоцитите (вж. точка 4.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тромбоцитопения</li> <li>Анемия</li> </ul> <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Фибрилна неутропения</li> </ul> <p>Много редки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тромбоцитоза</li> </ul>
Нарушения на имунната система	<p>Много редки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Анафилактоидна реакция</li> </ul>
Нарушения на метаболизма и храненето	<p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Анорексия</li> </ul>
Нарушения на нервната система	<p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Главоболие</li> <li>Безсъние</li> <li>Сънливост</li> </ul>
Сърдечни нарушения	<p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Инфаркт на миокарда</li> </ul>
Съдови нарушения	<p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хипотония</li> </ul>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Диспнея – обикновено лека и минава бързо без лечение</li> </ul> <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Кашлица</li> <li>Ринит</li> </ul> <p>Нечести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Интерстициален пневмонит (вж. точка 4.4)</li> <li>Бронхоспазъм – обикновено е лек и минава, но може да наложи парентерално лечение</li> </ul>
Стомашно-чревни	<p>Много чести</p>



нарушения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повръщане</li> <li>• Гадене</li> </ul> <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Диария</li> <li>• Стоматит и афти в устната кухина</li> <li>• Запек</li> </ul>
Хепатобилиарни нарушения	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Покачване на чернодробните трансаминази (AST и ALT) и алкална фосфатаза</li> </ul> <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повишен билирубин</li> </ul> <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повишена гама-глутамил трансфераза (GGT)</li> </ul>
Кожни и подкожни нарушения	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Алергични кожни обриви, често свързани със сърбеж</li> <li>• Алопеция</li> </ul> <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сърбеж</li> <li>• Изпотяване</li> </ul> <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Разязвяване</li> <li>• Образуване на мехури и възпаления</li> <li>• Лющене</li> </ul> <p>Много редки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тежки кожни реакции, включително десквамация и булозни кожни ерупции</li> </ul>
Мускулноскелетни и съединителнотъканни нарушения	<p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Болки в гръбнака</li> <li>• Миалгия</li> </ul>
Бъбречни и уринарни нарушения	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хематурия</li> <li>• Лека протеинурия</li> </ul>
Общи нарушения и такива на мястото на прилагане	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Грипоподобни симптоми – най-честите симптоми са повишаване на температурата, главоболие, втрисане, миалгия, астения и анорексия. Кашлица, ринит, общо неразположение, изпотяване и проблеми със съня също са съобщавани.</li> <li>• Оток/ периферен оток – включително на лицето. Обикновено е обратим след прекратяване на лечение</li> </ul> <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повишаване на температурата</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Астения</li> <li>• Втрисане</li> </ul> <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Странични реакции при инжекции – главно леки.</li> </ul>
Нараняване, отравяне и процедурни усложнения	Радиационна токсичност (вж. точка 4.5)

Следпазарен опит (спонтанни съобщения) честота неизвестна (не може да бъде определена от наличните данни)

Нарушения на нервната система

Мозъчно-съдов инцидент

Сърдечни нарушения

Аритмии, предимно суправентрикуларни по характер

Отпадане на сърдечната дейност

Съдови нарушения

Клинични признаци на периферен васкулит и гангрена

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Белодробен оток; синдром на респираторен дистрес при възрастни (вж. точка 4.4)

Стомашно-чревни нарушения

Исхемичен колит

Хепатобилиарни нарушения

Тежка хепатотоксичност, включително отказ на функцията на черния дроб и смърт

Кожни и подкожни нарушения

Остри кожни реакции, включително загуба на външния слой (десквамация) и булозни кожни ерупции, синдром на Лиел, синдром на Стивън-Джонсън.

Бъбречни и уринарни нарушения

Отказ на бъбречната функция (вж. точка 4.4)

Хемолитичен уремичен синдром (вж. точка 4.4)

Нараняване, отравяне и процедурни усложнения

Късни прояви след лъчетерапията

Комбинирано използване при карцином на гърдата

Честотата от степени 3 и 4 за хематологична токсичност и по-конкретно неутропения се повишава при използване на гемцитабин в комбинация с паклитаксел. Независимо от това, увеличаването на тези негативни реакции не е свързано с повишената заболяемост от инфекции или хеморагични събития. Умората и фибрилната неутропения възникват често, когато гемцитабин се използва в комбинация с паклитаксел. Умората, несвързана с анемия обикновено преминава след първия цикъл.



Неблагоприятни събития от степен 3 и 4 Paclitaxel самостоятелно спрямо gemcitabine плюс paclitaxel				
	Брой (%) пациенти			
	Paclitaxel самостоятелно (N=259)		Gemcitabine плюс Paclitaxel arm (N=262)	
	Степен 3	Степен 4	Grade 3	Grade 4
Лабораторни				
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				
Фибрилна 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
Двигателна неуропатия	2 (0.8)	0	6 (2.3)	1 (0.4)
Сензорна неуропатия	9 (3.5)	0	14 (5.3)	1 (0.4)

\*4-та степен на неутропения, продължила повече от 7 дни е констатирана при 12.6% от пациентите на комбинирано лечение и при 5.0% от пациентите на паклитаксел - самостоятелно.

Комбинирано използване при рак на пикочния мехур

Неблагоприятни събития от степен 3 и 4 MVAC спрямо gemcitabine плюс cisplatin				
	Брой (%) пациенти			
	MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin и cisplatin) (N=196)		Gemcitabine плюс cisplatin (N=200)	
	Степен 3	Степен 4	Степен 3	Степен 4
Лабораторни				
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)

Комбинирано използване при рак на яйчника

Неблагоприятни събития от степен 3 и 4 Carboplatin спрямо gemcitabine плюс carboplatin	
---	--



	Брой (%) пациенти			
	Carboplatin самостоятелно (N=174)		Gemcitabine плюс carboplatin (N=175)	
	Степен 3	Степен 4	Степен 3	Степен 4
Лабораторни				
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)
Левкоцитопения	11 (6.3)	1 (0.6)	84 (48.0)	9 (5.1)
Нелабораторни				
Кръвоизливи	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	(0.0)
Фибрилна неутропения	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	(0.0)
Инфекции без неутропения	0 (0)	0 (0.0)	(0.0)	1 (0.6)

Сензорната невропатия беше наблюдавана по-често при комбинираното лечение в сравнение с прилагането на карбоплатин самостоятелно.

#### 4.9 Предозиране

Няма известен антидот за предозирането на гемцитабин. Дози от порядъка на 5700 mg/m<sup>2</sup>, са прилагани като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на всеки 2 седмици с клинично допустима токсичност. В случай на съмнение за предозиране, пациентът трябва да бъде наблюдаван за съответните кръвни показатели и да получи поддържаща терапия, ако е необходимо.

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: пиримидинов аналог АТС код: L01BC05

##### Цитотоксична активност в клетъчни култури:

Gemcitabine показва съществени цитотоксични реакции срещу различни култури от миши и човешки туморни клетки. Действието е клетъчно-фазово специфично, тъй като гемцитабин убива предимно клетките в процес на ДНК-синтез (S-фаза) и при определени условия блокира развитието на клетки при G<sub>1</sub>/S –фазовата граница. Цитотоксичният ефект на гемцитабин *in-vitro* зависи както от концентрацията, така и от времето.

##### Антитуморна активност в предклинични модели:

Антитуморната активност на гемцитабин при животинските туморни модели зависи от графика на прилагане. Когато се дава ежедневно, гемцитабин предизвиква висока смъртност сред животните, но се наблюдава минимална антитуморна активност. Обаче, ако гемцитабин се дава на всеки трети и четвърти ден, той може да се приема в нелетални дози, които имат съществена антитуморна активност срещу широк спектър от тумори.

##### Механизъм на действие:



Клетъчен метаболизъм и механизъм на действие: Гемцитабин (dFdC), който е пиридаминов антиметаболит, се метаболизира вътреклетъчно от нуклеозидните кинази до активни дифосфатни (dFdCDP)- и трифосфатни (dFdCTP) нуклеозиди. Цитотоксичното действие на гемцитабина се дължи на инхибицията на ДНК синтеза от две действия на dFdCDP и dFdCTP. Първо - dFdCDP подтиска рибонуклеидната редуктаза, която е единствено отговорна за катализиране на реакциите, които образуват деоксинуклеозид трифосфати (dCTP) за синтеза на ДНК. Инхибицията на този ензим от dFdCDP предизвиква намаляване на концентрацията на деоксинуклеозидите изобщо и в частност – на dCTP. Второ - dFdCTP се конкурира с dCTP за инкорпориране в ДНК (самопотенциране).

По подобен начин, малко количество от гемцитабин също може да се инкорпорира в РНК. Така намаляването на вътреклетъчната концентрация на dCTP потенцира инкорпорирането на dFdCTP в ДНК. ДНК полимеразата епсилон не е способна да отстрани гемцитабина и да възстанови растежа на ДНК веригите. След като гемцитабин се инкорпорира в ДНК, един допълнителен нуклеотид се добавя към растящите ДНК вериги. След това добавяне настъпва пълно инхибиране на по-нататъшния ДНК синтез (маскирано прекъсване на веригата). След инкорпорирането му в ДНК, гемцитабин изглежда, че предизвиква процес на програмирана клетъчна смърт, познат като апоптоза.

#### Клинични данни

##### Рак на пикочния мехур

Рандомизирано проучване във фаза III върху 405 пациенти с напреднал или метастатичен уротелиален преходен карцином не показва разлика между двете схеми на лечение – гемцитабин/цисплатин спрямо метотрексат/винбластин/адриамицин/цисплатин (MVAC) – по отношение на средната преживяемост (съответно 12,8 и 14,8 месеца,  $p=0.547$ ), време за намаляване на прогресията (съответно 7,4 и 7,6 месеца,  $p=0.842$ ) и степен на терапевтичен отговор (съответно 49.4% и 45.7%,  $p=0.512$ ). Независимо от това, комбинацията от гемцитабин и цисплатин има по-добър профил на токсичност в сравнение с MVAC.

##### Рак на панкреаса

Рандомизирано проучване във фаза III върху 126 пациенти с напреднал или метастатичен рак на панкреаса съобщава, че гемцитабин показва статистически значимо по-висока клинична степен на благоприятна реакция в сравнение с 5-флуорурацил (*5-fluorouracil*) (съответно 23.8% и 4.8%,  $p=0.0022$ ). Също така, статистически значимо продължаване на времето до прогресия от 0,9 до 2,3 месеца ( $\log\text{-rank } p<0.0002$ ) и статистически значимо продължаване на средната преживяемост от 4,4 до 5,7 месеца е наблюдавано при пациентите, лекувани с гемцитабин в сравнение с тези, лекувани с 5-флуорурацил.

##### Недребноклетъчен рак на белия дроб

При рандомизирано проучване във фаза III върху 522 пациенти с неподходящ за операция, локално напреднал или метастатичен НДРБД, гемцитабин в комбинация с цисплатин е показал статистически значимо по-висока степен на терапевтичен отговор в сравнение с цисплатин, прилаган самостоятелно (съответно 31.0% и 12.0%,  $p<0.0001$ ). Статистически значимо продължаване на времето до прогресия от 3,7 до 5,6 месеца ( $\log\text{-rank } p<0.0012$ ) и статистически значимо продължаване на средната преживяемост от 7,6 до 9,1 месеца ( $\log\text{-rank } p<0.004$ ) са наблюдавани при пациенти, лекувани с гемцитабин/цисплатин в сравнение с пациенти, лекувани с цисплатин. При друго произволно проучване във фаза III върху 135 пациенти във фаза III В или IV на НДРБД, комбинацията от гемцитабин и цисплатин е показала статистически значима по-висока степен на терапевтичен отговор в сравнение с комбинацията от цисплатин и етопосит (*etoposide*) (съответно 40.6% и 1.2%,  $p<0.0001$ ).



p=0.025). Статистически значимо продължаване на времето до прогресия от 4,3 до 6,9 месеца (p=0.014) е наблюдавано при пациенти, лекувани с етопосит/дцисплатин. И двете проучвания са констатирани сходна поносимост и за двете схеми на лечение.

#### Карцином на яйчника

При рандомизирано проучване във фаза III върху 356 пациенти с напреднал епителен карцином на яйчника и рецидив минимум 6 месеца след прием на терапия с платина, на случаен принцип са били подложени на лечение с гемцитабин и карбоплатин (GCb) или с карбоплатин (Cb). Беше наблюдавано статистически значимо продължаване на времето до прогресия на заболяването от 5,8 до 8,6 месеца (log-rank p=0.0038) при пациентите, лекувани с GCb в сравнение с пациентите, лекувани с Cb. Съобщават се разлики в степента на терапевтичен отговор от 47.2% при GCb схемата спрямо 30.9% при Cb схемата (p=0.0016) и средна преживяемост 18 месеца (GCb) спрямо 17.3 (Cb) (p=0.73) в полза на GCb схемата.

#### Рак на гърдата

При рандомизирано проучване във фаза III върху 529 пациенти с неподходящ за операция, локално рекурентен или метастатичен рак на гърдата с рецидив след адювантна/неoadювантна химиотерапия, гемцитабин в комбинация с паклитаксел статистически значимо продължаване на времето за документирана прогресия на заболяването от 3,98 до 6,14 месеца. (log-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 rank p=0.0489, HR 0.82) при пациентите, лекувани с гемцитабин/паклитаксел в сравнение с пациенти, лекувани с паклитаксел и общата степен на терапевтичен отговор е била съответно 41.4% и 26.2%, (p= 0.0002).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на гемцитабин е изследвана в седем проучвания при 353 пациенти – 121 жени и 232 мъже на възраст от 29 до 79 години. От тях приблизително 45% са били с недребноклетъчен рак на белия дроб и 35% са диагностицирани с рак на панкреаса. Указаните по-долу фармакокинетични параметри са получени за дози вариращи от 500 до 2,592 mg/m<sup>2</sup>, вливани от 0.4 до 1.2 часа.

Пиковите плазмени концентрации (получени през последните 5 минути след края на инфузията) бяха 3.2 и 45.5 µg/ml. Плазмените концентрации на основното съединение след доза от 1,000 mg/ml<sup>2</sup>/30-минути са по-високи от 5µg/ml в продължение на приблизително 30 минути след края на инфузията и по-високи от 0.4µg/ml в продължение на още един час.

#### Разпределение

Обемът на разпределение на централния компартмент беше 12.4 l/m<sup>2</sup> за жени и 17.5 l/m<sup>2</sup> за мъже (вариабилността между индивидите беше 91.9%).

Обемът на разпределение на периферния компартмент беше 47.4 l/m<sup>2</sup>. Обемът на периферния компартмент не се влияе от пола.

Свързването на плазмените протеини е отчетено като незначително.

Полуживот: варира от 42 до 94 минути в зависимост от възрастта и пола. За препоръчания график на дозиране, отстраняването на гемцитабин трябва да бъде действително завършено в рамките на 5 до 11 часа от началото на инфузията. Гемцитабин не се натрупва, когато се прилага веднъж седмично.



### Метаболизъм

Гемцитабин се метаболизира бързо от цитидин деаминазата на черния дроб, бъбрека, кръвта и другите тъкани. Вътреклетъчният метаболизъм на гемцитабина образува моно-, ди- и трифосфати (dFdCMP, dFdCDP и dFdCTP), от които dFdCDP и dFdCTP се считат за активни. Тези вътреклетъчни метаболити не са открити в плазмата или урината. Основният метаболит, 2'-деокси-2', 2'-дифлуороуридин (dFdU), намерен в плазмата на урината, не е активен.

### Отделяне

Клирънсът от системата варираше от 29.2 l/час/m<sup>2</sup> до 92.2 l/час/m<sup>2</sup> в зависимост от пола и възрастта (вариабилността между индивидите беше 52,2%) Клирънсът при жените беше приблизително 25% по-нисък от стойностите при мъжете.

Въпреки че е бърз, клирънсът намалява с възрастта както при мъжете, така и при жените. За препоръчителната за гемцитабин доза от 1000 mg/m<sup>2</sup> прилагана като инфузия в продължение на 30 минути, по-ниските стойности на клирънса за жени и мъже не изискват намаляване на дозата. Отделяне в урината: по-малко от 10% се отделя като непроменен медикамент.

Бъбречният клирънс беше 2 до 7 l/час/m<sup>2</sup>.

През седмицата след прилагането 92 до 97% от дозата на приложението гемцитабин се отделя – 99% в урината, главно под формата на dFdU и 1% от дозата се отделя в изпражненията.

### Кинетика на dFdCTP

Този метаболит може да бъде намерен в моноклеарните клетки на периферната кръв и представената по-долу информация се отнася за тях. Вътреклетъчните концентрации нарастват пропорционално на дозите на гемцитабин от 35-350 mg/m<sup>2</sup>/30 минути, които дават стационарни концентрации от 0.4-5 µg/ml. При плазмени концентрации на гемцитабин над 5 µg/ml, нивата на dFdCTP не нарастват, което показва, че образуването му в тези клетки е достигнало насищане.

Полуживот на терминално отстраняване: 0.7 – 12 часа.

### Кинетика на dFdU

Върхови плазмени концентрации (3-15 минути след края на 30 минутна инфузия, 1000 mg/m<sup>2</sup>): 28-52 µg/ml. Най-ниска концентрация след една седмична доза: 0.07-1.12 µg/ml, без видимо натрупване. На графиката на трифазната плазмена концентрация спрямо времето, средният полуживот на терминалната фаза е 65 часа (диапазон: 33 – 84 часа).

Формиране на dFdU от основното съединение (гемцитабин): 91%-98%.

Среден обем на разпределение на централния компартмент: 18 l/m<sup>2</sup> (диапазон: 11-22 l/m<sup>2</sup>).

Среден обем на разпределение в стационарно състояние (V<sub>ss</sub>): 150 l/m<sup>2</sup> (диапазон: 96-228 l/m<sup>2</sup>).

Тъкнно разпределение: екстензивно.

Среден забележим клирънс: 2.5 l/час/m<sup>2</sup> (диапазон: 1-4 l/час/m<sup>2</sup>).

Отделяне с урината: всичко.

### Комбинирана терапия – гемцитабин и паклитаксел

Комбинираната терапия не промени фармакокинетиката нито на гемцитабина нито на паклитаксела.

### Комбинирана терапия – гемцитабин и карбоплатин





Фармакокинетиката на гемцитабин не се промени при прилагане в комбинация с карбоплатин.

#### Увреждане на бъбреците

Леката до средна бъбречна недостатъчност (GFR от 30 ml/min до 80 ml/min) не оказва последователно и значимо влияние върху фармакокинетиката на гемцитабин.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При проучванията с многократни дози с продължителност до 6 месеца при мишки и кучета, главната констатация е била обратимо потискане на хемопоезата в зависимост от графика и дозата.

Гемцитабин е мутагенен при *in vitro* изследване за мутация и при *in vivo* микронуклеарно изследване на костен мозък. Не са провеждани дългосрочни проучвания върху животни за оценка на карциногенния потенциал.

При проучванията за фертилност, гемцитабин е причинил обратимо намаляване на сперматогенезата при мъжки мишки. Не е наблюдаван ефект върху фертилността на женските мишки.

Оценката на експерименталните проучвания върху животни е показала репродуктивна токсичност, например вродени дефекти и други влияния върху развитието на ембриона или зародиша в периода на бременност или в пред- и следродилното развитие.

## **6: ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Гемцитин 200 mg съдържа:

Манитол

Натриев ацетат трихидрат

Хлороводородна киселина ( за коригиране на pH)

Натриев хидроксид ( за коригиране на pH)

Гемцитин 1 g-съдържа:

Манитол

Натриев ацетат

Хлороводородна киселина ( за коригиране на pH)

Натриев хидроксид ( за коригиране на pH)

### **6.2 Несъвместимости**

Настоящият лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти освен указанията в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**



Неотворени флакони: 36 месеца.

След разтваряне:

Химичната и физична стабилност за употреба е доказана за 24 часа при температура от 20-25°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да бъде използван незабавно. Ако не бъде използван незабавно, времето и условията на съхранение преди използване са отговорност на използващия и при нормални обстоятелства не трябва да са повече от 24 часа при температура от 20-25°C, освен ако разтворът не е приготвен при контролирани и валидирани асептични условия.

Приготвеният разтвор на гемцитабин не трябва да се държи в хладилник, тъй като може да кристализира.

#### 6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да не се съхранява при температура над 25°C.

За условията на съхранение на разтворения продукт, вж. точка 6.3.

#### 6.5 Данни за опаковката

Продуктът е опакован в стъклени флакони Тип I със сиви, бромбутилови запушалки и алуминиеви капачка тип „flip-off” със светло сиви полипропиленови пръстени.

Размери на опаковката:

1 флакон /картон

#### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Работа

При подготовка и изхвърляне на инфузионния разтвор трябва да се спазват нормалните мерки за безопасност за цитотоксични агенти. Боравенето с инфузионния разтвор трябва да става на безопасна работна площ и трябва да се носят съответно предпазно облекло и ръкавици. Ако няма безопасна работна площ, трябва да се използват още маска и предпазни очила.

При контакт с очите, лекарственият продукт може да предизвика остро дразнене. Очите трябва незабавно и старателно да се измият с вода. Ако дразненето продължи, необходима е консултация с лекар. Ако разтворът се разсипе върху кожата, измийте старателно с вода.

#### Инструкции за разтваряне

При разтваряне, прибавете 5 mL от 0.9% натриев хлорид за инжектиране към флакона от 200-mg или 25 mL от 0.9% натриев хлорид за инжектиране към флакона от 1-g. Разклатете за да разтворите. Полученият разтвор съдържа 38mg/ml активна съставка. Пълното изпразване на съдържанието на флакона ще осигури съответно 200 mg или 1 g гемцитабин. Подходящото количество лекарствено вещество може да се прилага така, като вече е приготвено или да се разрези допълнително с 0.9% натриев хлорид за инжектиране до достигане на концентрации, не по-ниски от 0.1 mg/ml



Разтвореният гемцитабин представлява бистър разтвор, безцветен или светло сламено жълт цвят. След разреждане с 0.9% натриев хлорид за инжектиране, рН на получения разтвор трябва да бъде в диапазон от 2.7 до 3.3. Преди прилагане, разтворът трябва да бъде визуално проверен за частици и обезцветяване, ако разтворът и контейнерът го позволяват. При установяване на наличие на частици или обезцветяване, не го използвайте.

Когато са приготвени според предписанията, разтворите на гемцитабин са стабилни в продължение на 24 часа при контролирана стайна температура от 20° до 25°С (68° до 77°F). Изхвърляйте неизползваните количества разтвор. Приготвеният разтвор на гемцитабин не трябва да се държи в хладилник, тъй като може да кристализира.

**7: ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:**

ICN Polfa Rzeszów S.A.  
ul. Przemysłowa 2  
35-959 Rzeszów, Полша

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**9: ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

**10: ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

