

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Налиан 200 mg прах за инфузионен разтвор
Налиан 1 g прах за инфузионен разтвор

Nallian 200 mg powder for solution for infusion
Nallian 1 g powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

За количество на активното вещество 200 mg:
Всеки флакон съдържа 200 mg гемцитабин (*gemcitabine*) (като хидрохлорид).

Помощно вещество:
Всеки флакон съдържа 3,5 mg натрий.

За количество на активното вещество 1 g:
Всеки флакон съдържа 1 g гемцитабин (*gemcitabine*) (като хидрохлорид)

Помощно вещество:
Всеки флакон съдържа 17,5 mg натрий.

Един ml от приготвения инфузионен разтвор съдържа 38 mg гемцитабин (като хидрохлорид).

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бяла до почти бяла лиофилизирана компактна маса.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на пикочния мехур:

Лечение на локално напреднал или метастатичен рак на пикочния мехур, в комбинация с цисплатин.

Рак на гърдата:

Лечение на локално напреднал или метастатичен рак на гърдата в комбинация с паклитаксел при пациенти с релапс след (нео)адювантна химиотерапия. Предшестващото лечение (нео)адювантна химиотерапия трябва да е била проведена с антрациклини с изключение на болните противопоказани за тези лекарствени режими.

Рак на яйчниците:

Лечение на локално напреднал или метастатичен епителиален рак на яйчниците, в комбинация с карбоплатин при пациенти с релапс след поне 6-месечен период от време от заболяване след първа линия лечение основано платина.

Недребноклетъчен белодробен карцином:



Лечение на локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином, като монотерапия или в комбинация с цисплатин.

Карцином на панкреаса:

Лечение на локално напреднал или метастатичен аденокарцином на панкреаса при пациенти в добро общо състояние с добри костно-мозъчни резерви.

4.2 Дозировка и начин на приложение

При разтварянето се получава безцветен разтвор.

Лечението с гемцитабин трябва да бъде започнато от, или да бъде прилагано под ръководството на лекар, който има широк опит при лечение с цитостатици (вж. също точка 6.6 "Инструкции за безопасност при прилагането")

Карцином на пикочния мехур (комбинирана терапия):

Възрастни: Препоръчаната доза гемцитабин е $1\,000\text{ mg/m}^2$, приложен под формата на 30-минутна инфузия. Дозата трябва да се приложи на 1^{вия}, 8^{мия} и 15^{ти} ден от всеки 28-дневен терапевтичен цикъл в комбинация с цисплатин. Цисплатин се прилага в препоръчвана доза от 70 mg/m^2 на 2^{ри} ден от всеки 28-дневен терапевтичен цикъл. Този 4-седмичен цикъл се повтаря последователно.

В зависимост от изразеността на токсичните реакции, които се наблюдават при пациента, дозата може да бъде понижена между терапевтичните цикли или в рамките на настоящия цикъл.

Карцином на гърдата (комбинирана терапия):

Възрастни: При комбинацията гемцитабин + паклитаксел се препоръчва следния дозов режим: Паклитаксел (175 mg/m^2), интравенозна инфузия над 3 часа на 1^{вия} ден, следван от гемцитабин $1\,250\text{ mg/m}^2$ интравенозна инфузия за 30 минути на 1^{вия} и 8^{мия} ден от всеки 21-дневен терапевтичен цикъл. В зависимост от изразеността на токсичните реакции, които се наблюдават при пациента, дозата може да бъде понижена между терапевтичните цикли или в рамките на настоящия цикъл. Преди приложението на комбинацията гемцитабин + паклитаксел, абсолютният гранулоцитен брой на пациента трябва да бъде поне $1.5 \times 10^9/\text{l}$.

Овариален карцином (комбинирана терапия):

Възрастни: За комбинацията гемцитабин + карбоплатин се препоръчва следния дозов режим: На 1^{ви} и 8^{ми} ден от всеки 21-дневен терапевтичен цикъл, $1\,000\text{ mg/m}^2$ гемцитабин се прилага под формата на 30-минутна инфузия. На 1^{ви} ден след гемцитабин, се прилага карбоплатин, като трябва да се достигне AUC от 4 mg/ml min . В зависимост от изразеността на токсичните реакции, които се наблюдават при пациента, дозата може да бъде понижена между терапевтичните цикли или в рамките на настоящия цикъл.

Недребноклетъчен карцином на белия дроб (комбинирана терапия):

Възрастни: За комбинацията гемцитабин + цисплатин са изследвани два режима на приложение; единият режим е с три-седмичен терапевтичен цикъл, а другият е с четири-седмичен цикъл.

В хода на три-седмичен терапевтичен цикъл, дозата на гемцитабин е $1\,250\text{ mg/m}^2$, приложена под формата на 30-минутна интравенозна инфузия, на 1^{ви} и 8^{ми} ден от всеки 21-дневен цикъл. В зависимост от изразеността на токсичните реакции, които се наблюдават при пациента, дозата може да бъде понижена между терапевтичните цикли или в рамките на настоящия цикъл.

В хода на четириседмичен терапевтичен цикъл, дозата на гемцитабин е $1\,000\text{ mg/m}^2$, приложена под формата на 30 минутна интравенозна инфузия на 1^{ви}, 8^{ми} и 15^{ти} ден от всеки 28-дневен цикъл. В зависимост от изразеността на токсичните реакции, които се наблюдават при пациента, дозата може да бъде понижена между терапевтичните цикли или в рамките на настоящия цикъл.



Цисплатин е използван в дози между 75-100 mg/m² веднъж на всеки 3 или 4 седмици.

Недребноклетъчен карцином на белия дроб (монотерапия):

Възрастни: Препоръчваната доза на гемцитабин е 1 000 mg/m², приложен под формата на 30 минутна интравенозна инфузия. Тя трябва да се повтаря веднъж седмично за три седмици, и да се последва от една седмица почивка. След това този четири-седмичен цикъл се повтаря. Дозата се редуцира в зависимост от изразеността на токсичността при всеки пациент.

Карцином на панкреаса:

Възрастни: Препоръчваната доза гемцитабин е 1 000 mg/m², приложен под формата на 30-минутна инфузия. Това трябва да се повтаря веднъж седмично до 7 седмици, последвано от една седмица почивка. При последващите терапевтични цикли, инфузия трябва да се прилага веднъж седмично за период от три последователни седмици, и се последва от една седмица почивка. В зависимост от изразеността на токсичните реакции, които се наблюдават при пациента, дозата може да бъде понижена между терапевтичните цикли или в рамките на настоящия цикъл.

Контролиране, коригиране или покачване на дозата и прекратяване на лечението:

Преди всяка доза трябва да бъдат контролирани броя на тромбоцитите, левкоцитите и гранулоцитите на пациента (вж. точка 4.4). При необходимост, при изява на който и да е хематологичен ефект, дозата трябва да бъде намалена или терапията временно да бъде отсрочена. Намалването на дозата на гемцитабин на 8^{ми} и/или 15^{ти} ден поради хематологична токсичност трябва да става в съответствие с ръководствата посочени в Таблици 1-3 по-долу.

Таблица 1: Коригиране на дозата на гемцитабин на 8^{ми} и/или 15^{ти} ден в случаите с карцином на пикочния мехур, недребноклетъчен карцином на белия дроб и карцином на панкреаса

Абсолютен гранулоцитен брой (x10 ⁹ /l)		Тромбоцитен брой (x 10 ⁹ /l)	Доза
> 1	и	> 100	100% от нормалната доза
0,5 - 1	или	50 – 100	75% от нормалната доза
< 0,5	или	< 50	Преустановяване на лечението *

Таблица 2: Коригиране на дозата на гемцитабин на 8^{ми} ден при пациенти с карцином на гърдата

Абсолютен гранулоцитен брой (x10 ⁹ /l)		Тромбоцитен брой (x 10 ⁹ /l)	Доза
≥ 1,2	и	> 75	100% от нормалната доза
1 – <1,2	или	50 – 75	75% от нормалната доза
0,7 - <1	и	≥ 50	50% от нормалната доза
< 0,7	или	< 50	Преустановяване на лечението*

Таблица 3: Коригиране на дозата на гемцитабин на 8^{ми} ден при пациенти с овариален карцином

Абсолютен гранулоцитен		Тромбоцитен брой	Доза



брой ($\times 10^9/l$)		($\times 10^9/l$)	
$\geq 1,5$	и	≥ 100	100% от нормалната доза
$1 - < 1,5$	или	75 – 99	50% от нормалната доза
< 1	или	< 75	Преустановяване на лечението*

*Лечението може да бъде продължено на ден 1^{ви} от следващия терапевтичен цикъл.

При изява на следните хематологични токсични ефекти, дозата на изброените терапевтични цикли постепенно трябва да бъде титрирана с едно дозово ниво (вж. таблица 4).

- абсолютен брой неутрофили $< 0,5 \times 10^9/l$ за период от над 5 дни
- абсолютен брой неутрофили $< 0,1 \times 10^9/l$ за период от над 3 дни
- фебрилна неутропения, т.е. температура $\geq 38^\circ C$, абсолютен брой неутрофили $< 1,0 \times 10^9/l$, налагаща хоспитализация и приложение на интравенозен антибиотик.
- тромбоцити $< 25 \times 10^9/l$
- 1-седмично отлагане на последващ терапевтичен цикъл поради токсичност.

Таблица 4: Дозови нива за гемцитабин и карбоплатин

Дозово ниво	0	- 1	- 2
Гемцитабин	1 000 mg/m ² на 1 ^{ви} и 8 ^{ми} ден	800 mg/m ² на 1 ^{ви} и 8 ^{ми} ден	800 mg/m ² на 1 ^{ви} ден
Карбоплатин	AUC 4,0 на 1 ^{ви} ден	AUC 4,0 на 1 ^{ви} ден	AUC 4,0 на 1 ^{ви} ден

В хода на лечение с гемцитабин редовно трябва да се контролират за нехематологична токсичност, чернодробна и бъбречна функция, стойностите на трансаминазите (АСАТ/АЛАТ) и серумния креатинин. В зависимост от индивидуалната поносимост, дозата може да бъде понижена в хода на настоящия терапевтичен цикъл или при следващия цикъл. По-ниската доза трябва да се прилага докато не започнат да отзвучават токсичните прояви.

Пациенти в напреднала възраст:

Гемцитабин се понася добре от пациенти на възраст над 65 години. Няма данни, които да предполагат необходимост от коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст, въпреки че клирънса и полу-живота на гемцитабин се повлияват от възрастта.

Деца:

Безопасността и ефикасността на гемцитабин при деца не са установени, поради което употребата му не се препоръчва.

Пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функция:

Гемцитабин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане. Проведени са проучвания при пациенти с умерено изразено чернодробно или бъбречно увреждане, в които не се е наложило коригиране на дозата. Няма данни относно случаите с тежко увреждане (вж. точки 4.4 и 4.8).

Приложение:

Преди употреба гемцитабин трябва да бъде разтворен и след това разреден (вж. точка 6.6). Гемцитабин се понася добре по време на инфузията, съобщени са няколко случая на реакция на инжекционното място и може да се прилага в амбулаторни условия.



4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество (гемцитабин) или към някое от помощните вещества.
- Приложение по време на кърмене.
- Едновременно приложение с ваксина срещу жълта треска (вж. точки 4.5 и 4.8)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи:

Лечението с гемцитабин трябва да бъде започнато от или след консултация с лекар със значителен опит в лечението с цитостатици. Пациентите лекувани с гемцитабин трябва да бъдат наблюдавани. Трябва да са налице лабораторни възможности за контрол на състоянието на пациента. Може да е необходимо лечение при пациенти, които имат прояви на лекарствена токсичност.

Удължаването на времето за инфузия и увеличаването на честотата на дозиране, показват повишаване на токсичността.

Живи атенюирани ваксини и фенитоин

Този продукт не се препоръчва в комбинация с живи атенюирани ваксини и фенитоин.

Радиотерапия:

Вж. точка 4.5.

Пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане:

Гемцитабин не бива да се прилага при пациенти с умерено до тежко изразено чернодробно увреждане или тежко нарушение на бъбречната функция (вж. точки 4.2 и 4.8). Гемцитабин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко изразено чернодробно увреждане и при тези с леко до умерено изразено нарушение на бъбречната функция, тъй като информацията от клиничните проучвания е недостатъчна, за да позволи съставянето на ясни препоръки за дозиране при тези групи пациенти. Приложението на гемцитабин при пациенти с анамнеза за чернодробни метастази или хепатит, алкохолизъм или чернодробна цироза може да доведе до екзацербация на подлежащата чернодробна дисфункция.

Въз основа на малкото налични данни, не се наблюдават постоянни значими ефекти по отношение на фармакокинетичните свойства на гемцитабин при пациенти с леко до умерено изразено нарушение на бъбречната функция (степен на гломерулна филтрация: 30-80 ml/min). Съобщени са малко случаи на бъбречна недостатъчност, включващи хемолитико-уремичен синдром. При пациенти с увредена бъбречна функция гемцитабин трябва да се прилага само с повишено внимание (вж. точка 4.8). Лечението с гемцитабин трябва да се преустанови при първите белези на микроангиопатична хемолитична анемия и в случаите на бързо понижаване стойностите на хемоглобина със съпътстващи тромбоцитопения, повишаване на серумния билирубин, серумния креатинин, урея или ЛДХ. Бъбречната недостатъчност може да е необратима, дори при преустановяване на лечението и може да се наложи диализа.

Употребата на гемцитабин се асоциира с реактивирането на вирусен хепатит В, потенциално фатален. При рискови пациенти, предписването на гемцитабин трябва да бъде предхождано от вирусологично изследване, за да могат да бъдат лекувани при необходимост.

Последващото прилагане (> или = 4 седмици) на радиотерапия в зоната на панкреаса заедно с гемцитабин излага пациента на риск от чернодробна некроза.

Пациенти с компрометирана костномозъчна функция:

При пациенти с нарушена костно-мозъчна функция, лечението трябва да бъде започнато с повишено внимание. Както и при други цитостатични терапии, трябва да се има предвид риск от кумулативна супресия на костния мозък при употреба на гемцитабин заедно с други форми на химиотерапия. Гемцитабин може да потисне костно-мозъчната функция, което се манифестира с левкопения, тромбоцитопения и анемия.



Когато се установи лекарствено индуцирано потискане на костния мозък трябва да се обсъди прекратяване или модификация на лечението. Ръководствата по отношение коригиране на дозите са отразени в точка 4.2 по-горе. Броят на периферните кръвни клетки може да продължи да спада след прекратяване на лечението.

Респираторни нарушения:

Рядко, във връзка с лечение с гемцитабин, са съобщавани белодробни ефекти, понякога тежки (като белодробен оток, интерстициален пневмонит или остър респираторен дистрес синдром при възрастни) (вж. точка 4.8). Етиологията на тези ефекти е неизвестна. В случай, че настъпят тежки белодробни ефекти (белодробен оток, интерстициална пневмония или ARDS) лечението с гемцитабин трябва да се преустанови. Ранното приложение на поддържащо лечение може да спомогне за облекчаване на състоянието. Рискът от нежелани белодробни реакции изглежда е по-висок при пациенти с белодробен карцином и белодробни метастази, отколкото при другите тумори, което трябва да се има в предвид при лечението на тези пациенти.

Кръвоносна и лимфна системи:

Преди всяка доза трябва да се изследват броя на тромбоцитите, левкоцитите и гранулоцитите (вж. точка 4.2). Броят на периферните кръвни клетки може да продължи да спада след прекратяване на лечението с гемцитабин.

В случай на екстравазация, инфузията незабавно трябва се преустанови и да се започне отново в друг кръвоносен съд. След приложението, пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно.

Съдови нарушения

Поради риск от сърдечни и/или съдови инциденти с гемцитабин, специално внимание трябва да се обърне на пациенти с история на сърдечно-съдови заболявания.

Гемцитабин трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти със синдром на Рейно или склеродерма, поради повишаване на риска от периферна артериална исхемия.

Микроангиопатична хемолитична анемия

Лечението с гемцитабин трябва да бъде прекратено при първите признаци на микроангиопатична хемолитична анемия, като бързо спадане хемоглобин със съпътстваща тромбоцитопения, повишение на серумния билирубин, серумния креатинин, кръвната урея, или ЛДХ, които може да показват развитие на хемолитичен уремичен синдром (вж. точка 4.8). Увреждането на бъбреците може да бъде необратимо, дори след прекъсване на терапията, и може да се наложи хемодиализа.

Кожни нарушения

Рискът от поява на възпалителни кожни реакции е повишен при пациенти с лимфедема, история на облъчване или дълбока венозна тромбоза (вж. точка 4.8).

Контрацепция

Жените във фертилна възраст и мъжете, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението (вж. точка 4.6).

[За количество на активното вещество 200 mg:

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. по същество не съдържа натрий.

[За количество на активното вещество 1 g:]

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. по същество не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Радиотерапия:



Едновременна радиотерапия (прилагана едновременно с гемцитабин или през интервал ≤ 7 дни):

Токсичността на тази комбинирана терапия зависи от много различни фактори, включващи дозата и честотата на приложение на гемцитабин, дозата на приложената радиация, подготовката за радиотерапията, вида на облъчената тъкан и обема на приложената радиация. В предклинични и клинични проучвания гемцитабин е показал, че притежава радиосензитизираща активност.

В единично клинично проучване, в което на пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб са прилагани дози гемцитабин до 1 000 mg/m² за срок до 6 последователни седмици във връзка с торакална радиотерапия, се наблюдава токсичност под формата на тежък и потенциално животозастрашаващ мукозит (особено езофагит и пневмонит), в частност при пациенти, които получават големи обеми радиотерапия (средни терапевтични обеми = 4 795 cm³). Последващите проучвания показват, че е уместно гемцитабин да се прилага в по-ниски дози при едновременно приложение на радиотерапия с предвидима токсичност. В проучване във Фаза II, е проведена торакална радиотерапия в доза 66 Gy едновременно с приложение на гемцитабин (600 mg/m² четири пъти) и цисплатин (80 mg/m², двукратно) за 6 седмичен период.

Оптимален дозов режим за безопасно приложение на гемцитабин едновременно с терапевтична радиация, обаче, все още не може да бъде установен.

Последваща (прилагана след > 7 дни):

Наличната информация не показва никаква завишена токсичност при прилагане на гемцитабин при пациенти, които са били подложени на радиотерапия, различна от така наречения "radiation recall". Данните предполагат, че лечението с гемцитабин може да бъде започнато след отшумяване на остри ефекти от радиотерапията или най-малко една седмица след нея. Наличната информация не показва увеличена токсичност от радиотерапия след експозиция на гемцитабин.

Взаимодействия, често срещани при всички цитотоксични лекарствени средства:

Поради повишения тромботичен риск при туморните заболявания, приложението на антикоагулантно лечение е често. В случай, че е взето решение пациентите да бъдат лекувани с перорални антикоагуланти е необходимо да се повиши честотата на мониториране на INR (International Normalised Ratio), тъй като са налице висока интра-индивидуална вариабилност на повишената съсирваемост в хода на заболяванията и вероятност за взаимодействие между пероралните антикоагуланти и необходимата противотуморната химиотерапия.

Противопоказано едновременно приложение (вж. точка 4.3):

Ваксина срещу жълта треска: риск от фатално, генерализирано, свързано с ваксината заболяване.

Едновременното приложение не се препоръчва:

Живи атенюирани ваксини (с изключение на ваксината срещу жълта треска): риск от системно, възможно фатално заболяване. Рискът е по-висок при лица, които вече са имunosупресирани поради подлежащото им заболяване. При възможност прилагайте инактивирани ваксини (полиомиелит)

Фенитоин: Риск от екзацербация на гърчовата симптоматика в резултат от понижена абсорбция на фенитоин в стомашно-чревния тракт поради ефекта на цитостатика или риск от усилване на токсичността, или загуба на ефикасността на цитотоксичния продукт, поради повишен чернодробен метаболизъм под влияние на фенитоин.

Едновременно приложение, което трябва да се вземе под внимание:

Циклоспорин, Такролимус: Изразена имunosупресия с риск от възникване на лимфопролиферативно заболяване.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:



Няма данни за употребата на гемцитабин при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). По време на бременност, особено през първия триместър, цитотоксичните лекарствени продукти трябва да се прилагат само когато са налице безусловни показания за тяхното приложение и в случаите, в които се счита, че потенциалните ползи от лечението на майката надхвърлят риска за фетуса. Следователно, с цел избягване на бременност жените в детеродна възраст и мъжете трябва да прилагат ефективни контрацептивни методи по време на лечението и за 3 месеца след преустановяването на лечението. Преди лечението, мъжете трябва да бъдат насочени за консултация за криоконсервиране на сперма, поради възможност от безплодие.

Кърмене:

Не е известно дали гемцитабин се екскретира в кърмата при хора. Кърменето е противопоказано поради потенциалните увреждащи ефекти върху новороденото. Необходимо е преустановяване на кърменето, когато лечението с гемцитабин по време на кърмене е абсолютно необходимо.

Фертилитет:

При хора няма данни относно ефекта на гемцитабин върху фертилитета. При животни са наблюдавани нежелани ефекти на гемцитабин (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Nallian повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Поради това, дори когато се прилага по правилата, гемцитабин може да повлияе бодростта до степен да наруши способността за шофиране и работа с машини. Това е особено изразено в комбинация с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следващата таблица представя обзор на нежеланите реакции въз основа на съобщенията от клиничните проучвания и доброволни пост-маркетингови съобщения.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Изброените нежелани реакции могат да се разделят в следните категории.

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:	$< 1/10\ 000$, не е известно (не могат да се оценят от наличните данни)

Сърдечни нарушения

Много редки Миокарден инфаркт, конгестивна сърдечна недостатъчност, аритмии (основно надкамерни)

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Много чести Левкопения, тромбоцитопения, анемия, неутропения (Степен 3 = 19,3%; Степен 4 = 6%) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чести Фебрилна неутропения

Много редки Тромбоцитоза

Нарушения на нервната система

Чести Главоболие, сънливост, безсъние.

Много редки Мозъчно-съдов инцидент

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения



<i>Много чести</i>	Диспнея.
<i>Чести</i>	Кашлица, хрема.
<i>Нечести</i>	Белодробен оток, бронхоспазм (вж. точка 4.3), интерстициален пневмонит (вж. точка 4.4).
<i>Редки</i>	Респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS) (вж. точка 4.4).

Стомашно-чревни нарушения

<i>Много чести</i>	Гадене, повръщане.
<i>Чести</i>	Мукозит, стоматит, диария и запек.
<i>Много редки</i>	Исхемичен колит.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

<i>Много чести</i>	Лекостепенна протеинурия, хематурия.
<i>Редки</i>	Бъбречна недостатъчност, хемолитико-уремичен синдром (вж. точка 4.4)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

<i>Много чести</i>	Кожни обриви, често съпроводени със сърбеж.
<i>Чести</i>	Изпотяване, пруритус, алопеция.
<i>Редки</i>	Излющване, образуване на мехури и разраняване.
<i>Много редки</i>	Тежки кожни реакции, включващи десквамация и булозни кожни обриви, включително синдром на Лиел и синдром на Стивънс – Джонсън. Възпалителни кожни реакции, клинично наподобяващи инфекциозен целулит или еризипел (вж. точка 4.4).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

<i>Чести</i>	Миалгия, болки в гърбнака.
--------------	----------------------------

Нарушения на метаболизма и храненето

<i>Чести</i>	Липса на апетит.
--------------	------------------

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

<i>Честотата е неизвестна</i>	Радиационно увреждане и "radiation recall" (вж. точка 4.5) (не е възможно да се определи въз основа на наличните данни)
-------------------------------	---

Съдови нарушения

<i>Редки</i>	Хипотония.
<i>Много редки</i>	Клинични белези на периферен васкулит или гангрена.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

<i>Много чести</i>	Оток/ периферен оток, грипоподобни симптоми. Най-честите симптоми са: висока температура, главоболие, болки в гърба, студени тръпки, миалгия, астения, неразположение и липса на апетит. В допълнение има съобщения за кашлица, хрема, повишено изпотяване и безсъние.
<i>Чести</i>	Висока температура, студени тръпки, астения и оток на лицето.
<i>Редки</i>	Реакция на инжекционното място (основно леко изразена).

Нарушения на имунната система

<i>Много редки</i>	Анафилактоидни реакции.
--------------------	-------------------------

Хепато-билиарни нарушения

<i>Много чести</i>	Завишени трансаминази (АСАТ, АЛАТ) и алкална фосфатаза.
<i>Чести</i>	Завишен билирубин.
<i>Редки</i>	Завишена гамаглутамил трансептидаза (ГГТП).
<i>Много редки</i>	Сериозна хепатотоксичност, включително чернодробна недостатъчност и смърт (вж. точка 4.4).

Нежелани лекарствени реакции след комбинирана терапия



Гемцитабин плюс паклитаксел:

Наблюдава се зачестяване на следващите инциденти от Степен 3 и 4 (гемцитабин + паклитаксел спрямо самостоятелно приложен паклитаксел), както следва:

Хематологична токсичност:

хемоглобин (G3: 5,7% спрямо 1,9%; G4: 1,1% спрямо 0,4%);
тромбоцити (G3: 5,3% спрямо 0%; G4: 0,4% спрямо 0%);
неутрофили/гранулоцити (G3: 31,3% спрямо 4,2%; G4: 17,2% спрямо 6,6%);
фебрилна неутропения (G3: 4,6% спрямо 1,2%; G4: 0,4% спрямо 0%).

Нехематологична токсичност:

умора (G3: 5,7% спрямо 1,2%; G4: 0,8% спрямо 0,4%);
диария (G3: 3,1% спрямо 1,9%; G4: 0% спрямо 0%).

Честотата на хематологична токсичност от Степен 3 и 4, особено неутропенията, се покачва, когато гемцитабин се прилага в комбинация с паклитаксел. Повишаването на честотата на тези нежелани реакции, обаче, не се асоциира с повишена честота на инфекции или хеморагични инциденти.

Умора и фебрилна неутропения настъпват по-често, когато гемцитабин се прилага в комбинация с паклитаксел. Умората, която не е свързана с анемия, обичайно отзвучава след първия цикъл.

Гемцитабин плюс цисплатин:

Наблюдава се зачестяване на следващите инциденти от Степен 3 и 4 (гемцитабин + цисплатин спрямо MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин)) както следва:

Хематологична токсичност:

хемоглобин (G3: 24% спрямо 16%; G4: 4% спрямо 2%);
тромбоцити (G3: 29% спрямо 8%; G4: 29% спрямо 13%).

Нехематологична токсичност:

гадене и повръщане (G3: 22% спрямо 19%; G4 0% спрямо 2%);
диария (G3: 3% спрямо 8%; G4: 0% спрямо 1%);
инфекция (G3: 2% спрямо 10%; G4: 1% спрямо 5%);
стоматит (G3: 1% спрямо 18%; G4: 0% спрямо 4%).

Гемцитабин плюс карбоплатин:

Наблюдава се зачестяване на следните инциденти от Степен 3 и 4 (гемцитабин + карбоплатин спрямо самостоятелно приложен карбоплатин) както следва:

Хематологична токсичност:

хемоглобин (G3: 22,3% спрямо 5,7%; G4: 5,1% спрямо 2,3%);
неутрофили (G3: 41,7% спрямо 10,9%; G4: 28,6% спрямо 1,1%);
тромбоцити (G3: 30,3% спрямо 10,3%; G4: 4,6% спрямо 1,1%).

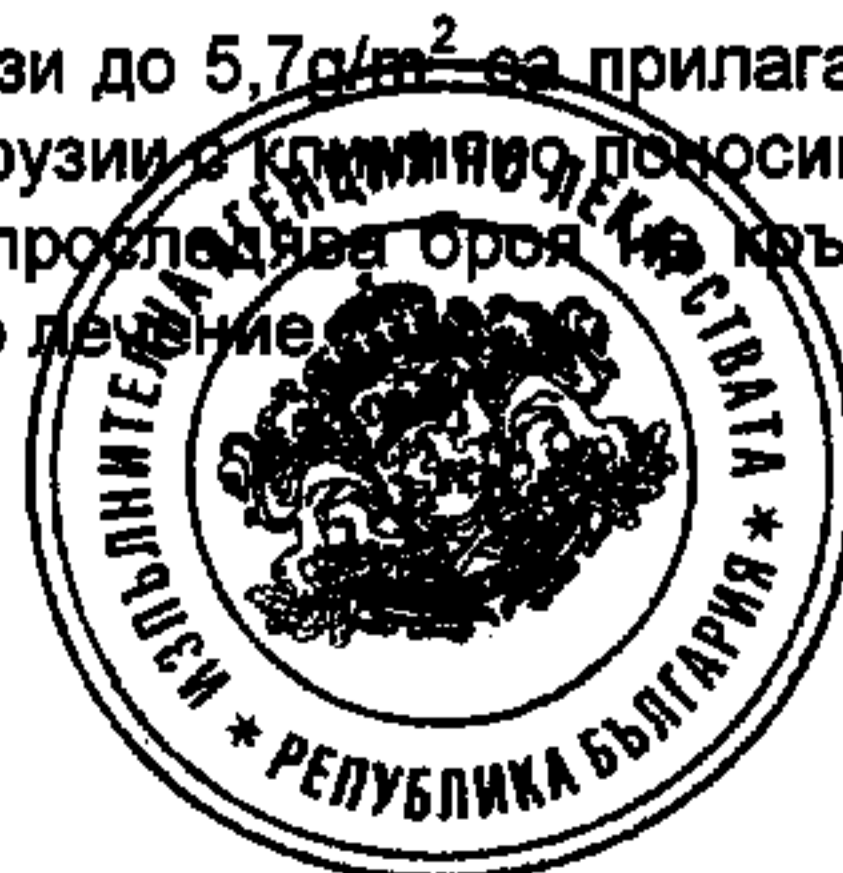
Нехематологична токсичност:

хеморагии (G3: 1,8% спрямо 0,0%; G4: 0% спрямо 0%);
фебрилна неутропения (G3: 1,1% спрямо 0,0%; G4: 0% спрямо 0%);
инфекция без неутропения (G3: 0,6% спрямо 0,0%; G4: 0% спрямо 0%).

4.9 Предозиране

Не съществува антидот на гемцитабин. Еднократни дози до $5,7\text{g/m}^2$ са прилагани на всеки две седмици под формата на 30-минутни интравенозни инфузии с клинично поносима токсичност. В случай на предполагаемо предозиране трябва да се проследява броя на кръвните клетки на пациента и при необходимост да се започне подходящо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: пиримидинов аналог, АТС код: L 01 BC 05

Цитотоксична активност при клетъчни култури:

Гемцитабин проявява съществен цитотоксичен ефект при голям брой миши и човешки туморни клетъчни култури. Той притежава специфичност по отношение на клетъчните фази, унищожавайки предимно клетки, които се намират във фаза на синтез на ДНК (S-фаза) и при определени условия блокирайки клетките, които се намират на границата на G1 и S-фазата. *In vitro*, цитотоксичната активност на гемцитабин е зависима от концентрацията и времето.

Антитуморна активност в предклинични модели:

В туморни модели при животни, антитуморната активност на гемцитабин зависи от режима на приложение. Обикновено лечението на 3 или 4 дневни интервали е по-ефективно и/или по-малко токсично от ежедневното приложение на гемцитабин.

Клетъчен метаболизъм и механизъм на действие:

Гемцитабин (dFdC), се метаболизира вътреклетъчно от нуклеозидни кинази до активни дифосфатнуклеозидни (dFdCDP) и трифосфат (dFdCTP) нуклеозиди. Цитотоксичното действие на гемцитабин вероятно се основава на инхибиране синтеза на ДНК посредством две действия на dFdCDP и dFdCTP. Първо, dFdCDP потиска рибонуклеотидна редуктаза, която е специфичен катализатор на реакциите за образуване на деоксинуклеозид трифосфати (dCTP) необходими за синтеза на ДНК. Инхибирането на този ензим от dFdCDP води до понижаване на концентрациите на деоксинуклеозидите като цяло, и особено тези на dCTP. Второ, dFdCTP се конкурира с dCTP за включване в ДНК (авто-потенциране). По подобен начин, малко количество гемцитабин също така може да се инкорпорира в РНК. Като резултат, понижаването на вътреклетъчните концентрации на dCTP потенцира инкорпорирането на dFdCTP в ДНК. ДНК-полимераза епсилон не притежава способността да премахне гемцитабин и да поправи нарастващите ДНК вериги. След като гемцитабин се инкорпорира в ДНК, в нарастващите ДНК вериги се инкорпорира един допълнителен нуклеотид. След това добавяне, фактически има пълно потискане на последващия синтез на ДНК (маскирано терминиране на веригата). След инкорпорирането си в ДНК, гемцитабин изглежда индуцира процеса на програмирана клетъчна смърт известен като апоптоза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика на гемцитабин:

Фармакокинетиката на гемцитабин е изследвана в седем проучвания, при 353 пациенти: 121 жени и 232 мъже на възраст между 29 и 79 години. От тези пациенти, приблизително 45% имат недробноклетъчен карцином на белия дроб и 35% имат диагностициран карцином на панкреаса. Следващите фармакокинетични параметри са получени при дози вариращи от 500 до 2 592 mg/m², които са инфузирани за срок от 0,4 до 1,2 часа.

Максимална плазмена концентрация (получена в рамките на 5 минути след преустановяване на инфузията): 3,2 до 45,5 µg/ml.

Обем на разпределение в централната част: 12,4 l/m² при жените и 17,5 l/m² при мъжете (интериндивидуалната вариабилност е 91,9%).

Обем на разпределение в периферната част: 47,4 l/m².

Обемът на разпределение в периферната част не показва зависимост от пола.

Свързване с плазмените протеини: незначително.

Системен клирънс: Варира от 29,2 l/m² до 92,2 l/m² в зависимост от пола и възрастта (интериндивидуалната вариабилност е 52,2%). Клирънса при жените е приблизително 25% по-нисък в сравнение със стойностите при мъже. Въпреки че клирънса е по-нисък, той се проявява както при



мъжете, така и при жените изглежда намалява с възрастта. За препоръчваната доза гемцитабин $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ приложена под формата на 30 минутна инфузия, по-ниските стойности на креатининовия клирънс не трябва да водят до понижаване на дозата.

Полуживот: Варира от 42 до 94 минути в зависимост от възрастта и пола. При препоръчваната терапевтична схема, елиминирането на гемцитабин трябва да бъде почти пълно 5 до 11 часа от началото на инфузията. Гемцитабин не акумулира, когато се прилага веднъж седмично.

Уринна екскреция: по-малко от 10% се екскретира като непроменено лекарство.

Бъбречен клирънс: $2-7\ \text{l}/\text{m}^2$.

Метаболизъм:

Гемцитабин се метаболизира бързо в черния дроб, бъбреците, кръвта и други тъкани от цитидин деаминаза. Вътреклетъчният метаболизъм на гемцитабин води до образуване на моно-, ди- и трифосфати (dFdCMP, dFdCDP и dFdCTP), от които се счита, че dFdCDP и dFdCTP са активни. Тези вътреклетъчни метаболити не се установяват в плазмата или урината. Основният метаболит, 2'-деокси-2',2'-дифлуороуридин (dFdU), не е активен и се установява в плазмата и урината.

Фармакокинетика на dFdCTP:

Този метаболит се установява в периферните кръвни мононуклеарни клетки и информацията по-долу се отнася за тези клетки.

Терминален полу-живот: 0,7-12 часа.

Вътреклетъчните концентрации се покачват пропорционално на дозата на гемцитабин от $35-350\ \text{mg}/\text{m}^2/30\ \text{min}$, които дават равновесни концентрации от $0,4-5\ \mu\text{g}/\text{ml}$. При плазмени концентрации на гемцитабин над $5\ \mu\text{g}/\text{ml}$, нивата на dFdCTP не се покачват, което предполага, че образуването му в тези клетки достига насищане. Първоначалните плазмени концентрации след доза от $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2/30\ \text{min}$ са по-високи от $5\ \mu\text{g}/\text{ml}$ за приблизително 30 минути след края на инфузията и са по-високи от $0,4\ \mu\text{g}/\text{ml}$ в продължение на още един час.

Фармакокинетика на dFdU:

Максимална плазмена концентрация (3-15 минути след края на 30 минутната инфузия, $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$): $28-52\ \mu\text{g}/\text{ml}$.

При проследяване на концентрацията при дозиране веднъж седмично: $0,07-1,12\ \mu\text{g}/\text{ml}$ без видимо акумулиране.

Трифазна плазмена концентрация спрямо времева крива, среден полу-живот на терминалната фаза: 65 часа (33-84 часа).

Образуване на dFdU от изходното вещество: 91-98%.

Среден обем на разпределение в централното кръвообращение: $18\ \text{l}/\text{m}^2$ ($11-221\ \text{l}/\text{m}^2$).

Среден обем на разпределение в стабилната фаза (V_{ss}): $150\ \text{l}/\text{m}^2$ ($96-228\ \text{l}/\text{m}^2$).

Тъканно разпределение: екстензивно.

Среден реален клирънс: $2,5\ \text{l}/\text{m}^2$ ($1-4\ \text{l}/\text{m}^2$).

Уринна екскреция: изцяло.

Пълно елиминиране: Количество възстановено за една седмица: 99% от дозата, от които 99% е dFdU; 1% от дозата се екскретира във фецеса.



5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания за хронична токсичност върху мишки и кучета, с продължителност до 6 месеца, най-значителната находка е промяната в хемопоезата. Тези промени са свързани с цитотоксичните свойства на активното вещество и са обратими след преустановяване на лечението. Ефектът зависи от дозата и от дозовата честота.

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на карциногенния потенциал на гемцитабин. В *in-vitro* и *in-vivo* изследванията гемцитабин показва мутагенен потенциал. В репродуктивни проучвания при някои видове са наблюдавани тератогенни и фетотоксични ефекти (цепковидно небце, общ ствол на белодробната артерия, липса на жлъчен мехур, намалена жизнеспособност на фетуса) в дози по-ниски от терапевтичните при хора. Освен това, при мишки от мъжки пол, гемцитабин показва обратимо понижаване на сперматогенезата, зависимо от дозата и честотата на дозиране. При проучванията върху животни са открити гемцитабин-индуцирани промени в мъжкия фертилитет, при изследване на женските репродуктивни функции не са наблюдавани промени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Натриев ацетат трихидрат
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Като опакован за продажба:
30 месеца.

След разтваряне:

Химичната и физична стабилност при употреба са доказани за 24 часа при температура 30°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се приложи незабавно, времето и условията на съхранение при употреба са отговорност на използващия и нормално не трябва да надвишават 24 часа при 30°C.

Разтвореният гемцитабин не трябва да се замразява, тъй като това води до кристализация.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вижте точки 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Nallian 200 mg прах за инфузионен разтвор



10 ml цилиндричен флакон от безцветно стъкло тип-I с 20 mm външен диаметър на отвора, включващ и ръба и запушалка от бромбутил каучук.

Размер на опаковката: 1 флакон от 10 ml

Nallian 1 g прах за инфузионен разтвор

50 ml отлят флакон от безцветно стъкло тип-I с 20 mm външен диаметър на отвора, включващ и ръба и запушалка от бромбутил каучук.

Размер на опаковката: 1 флакон от 50 ml

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на разтвора:

Единственият одобрен разтворител за приготвяне на инфузионен разтвор гемцитабин е физиологичен разтвор на натриев хлорид без консерванти. Въпреки че не са наблюдавани несъвместимости, не се препоръчва гемцитабин да се смесва с други вещества по време на разтваряне или приложение. След разреждане, най-високият лимит за концентрация на гемцитабин е 38 mg/ml. Разреждане до концентрации над 38 mg/ml може да доведе до непълно разтваряне и трябва да се избягва.

За да разтворите този продукт, 5 ml (мин.) или 25 ml (мин.) от 0,9% физиологичен разтвор на натриев хлорид се прибавя съответно към 200 mg или 1 g флакон (и двете водят до крайни концентрации от 38 mg/ml и обем на изместване съответно 0.26 ml и 1.3 ml). По време на разтваряне, разтворителят трябва да се прибавя бавно по стената на флакона. След това разклатете, за да се разтвори. Възможно е последващо разреждане с 0,9% физиологичен разтвор на натриев хлорид.

След разреждане, инфузионният разтвор трябва да се огледа за наличие на частици или промяна в цвета. Трябва да се използват само бистри разтвори, в които няма разтворени частици.

Работа:

Трябва да се спазват стандартните предпазни мерки за разтваряне на цитотоксични лекарствени средства. Приготвянето на инжекционни разтвори на цитотоксични лекарствени средства трябва да се извършва от опитен специализиран персонал с познания за прилаганите лекарства при условия, които гарантират предпазването на околната среда и в частност предпазване на персонала, който работи с тези лекарства. Това изисква наличие на специална работна площ, отделена за тази цел. Забранено е в това помещение да се пуши и да се приемат храни и течности.

На персонала трябва да са осигурени подходящи консумативи за работа, в частност престилки с дълъг ръкав, предпазни маски, шапки, предпазни очила, стерилни ръкавици за еднократна употреба, предпазни покривала за работната площ и контейнери за отпадните материали.

Бременни жени от персонала не трябва да работят с цитостатиците.

Ако лекарственото средство влезе в контакт с очите, може да настъпи сериозно възпаление. В такъв случай очите трябва да се измият щателно и незабавно. Ако възпалението продължи е необходима консултация с лекар. В случай, че разтворът попадне върху кожата, измийте засегнатата зона щателно с вода. Трябва да се работи с повишено внимание със секретите и повърнатите материи.

Изхвърляне

Всички предмети, използвани за приготвяне, приложение, или които по друг начин влизат в контакт с гемцитабин трябва да бъдат изхвърлени в съответствие със стандартните за болницата процедури, които се прилагат за цитостатици, при изхвърлянето на настоящите правилници, свързани с изхвърлянето на опасни отпадъци.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

< Да се попълни съгласно националните изисквания >

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

< Да се попълни съгласно националните изисквания >

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

