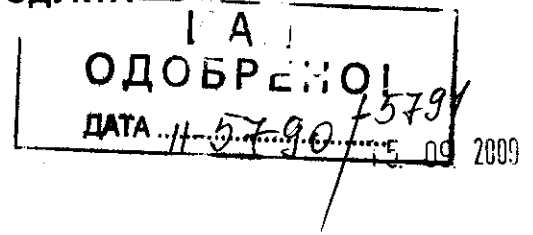


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гемцитабин "Ебеве" 200 mg прах за инфузионен разтвор

Gemcitabin "Ebewe" 1000 mg powder for solution for infusion



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон гемцитабин хидрохлорид съдържа 200 mg гемцитабин.

Един флакон гемцитабин хидрохлорид съдържа 1000 mg гемцитабин.

След разтваряне, разтворът съдържа 38 mg/ml гемцитабин.

Помощни вещества

Всеки флакон от 200 mg съдържа 3,9 mg (<1 mmol) натрий.

Всеки флакон от 1000 mg съдържа 19,6 mg (<1 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бяла до светложълта таблетка или прах.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтични показания

Гемцитабин е предназначен за лечение на напреднал или метастатичен рак на пикочния мехур в комбинация с цисплатин.

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

Гемцитабин, в комбинация с цисплатин е предназначен за първа линия на лечение при пациенти с напреднал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб. Монотерапия с Гемцитабин може да се обмисли при възрастни пациенти или такива с функционален статус 2.

Гемцитабин е предназначен за лечение на пациенти с напреднал или метастатичен епителен карцином на яйчника, в комбинация с карбоплатин при пациенти с релапс, след интервал от най-малко 6 месеца без повтаряне на заболяването, след базирана на платина терапия от първа линия.

Гемцитабин, в комбинация с паклитаксел, е предназначена за лечение на пациенти с нерезектабилен, локално рекурентен или метастатичен рак на гърдата, който се е

появил повторно след адювантна/нео-адювантна химиотерапия. Преди химиотерапията трябва да се включи антрациклин, освен ако не е клинично противопоказан.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Гемцитабин трябва да се предписва само от лекар квалифициран в употребата на противоракова химиотерапия.

Препоръчителна дозировка

Рак на пикочния мехур

Комбинирана употреба

Препоръчителната доза гемцитабин е 1000 mg/m^2 , вливан за 30-минути. Дозата трябва да се влива в дни 1, 8 и 15 от всеки 28-дневен цикъл в комбинация с цисплатин. Цисплатин се дава при препоръчителна доза от 70 mg/m^2 на ден 1 след гемцитабин или ден 2 на всеки 28-дневен цикъл. Този 4-седмичен цикъл после се повтаря. Намаляване на дозата с всеки цикъл или по време на цикъл, може да се приложи според степента на токсичност изпитвана от пациента.

Рак на панкреаса

Препоръчителната доза гемцитабин е 1000 mg/m^2 , вливана интравенозно за 30-минути. Това трябва да се повтаря веднъж седмично за до 7 седмици, след което има една седмица почивка. Следващите цикли трябва да се състоят от вливания веднъж седмично за 3 последователни седмици от всеки 4 седмици. Намаляване на дозата с всеки цикъл или по време на цикъл, може да се приложи според степента на токсичност изпитвана от пациента.

Недребноклетъчен рак на белия дроб

Монотерапия

Препоръчителната доза гемцитабин е 1000 mg/m^2 , вливана интравенозно за 30-минути. Това трябва да се повтаря веднъж седмично за 3 седмици, след което има една седмица почивка. Този 4-седмичен цикъл после се повтаря. Намаляване на дозата с всеки цикъл или по време на цикъл, може да се приложи според степента на токсичност изпитвана от пациента.

Комбинирана употреба

Препоръчителната доза гемцитабин е 1250 mg/m^2 от повърхността от тялото, вливана интравенозно за 30-минути през ден 1 и 8 от цикъла на лечение (21 дни). Намаляване на дозата с всеки цикъл или по време на цикъл, може да се приложи според степента на токсичност изпитвана от пациента.

Цисплатин е използван при дози между $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$ веднъж на всеки 3 седмици.

Рак на гърдата

Комбинирана употреба

Гемцитабин в комбинация с паклитаксел се препоръчва като се използва паклитаксел (175 mg/m^2), прилаган на ден 1 чрез приблизително 3-часово интравенозно вливане, последвано от гемцитабин (1250 mg/m^2) като 30-минутно интравенозно вливане в дни 1 и 8 на всеки 21-дневен цикъл. Намаляване на дозата с всеки цикъл или по време на цикъл, може да се приложи според степента на токсичност изпитвана от пациента. Пациентите трябва да имат абсолютен брой на гранулоцитите, от най-малко $1500 (\times 10^6 / l)$ преди започването на комбинацията на гемцитабин с паклитаксел.

Рак на яйчниците

Комбинирана употреба

Гемцитабин в комбинация с карбоплатин се препоръчва, като се използва гемцитабин

1000 mg/m² ,прилаган на дни 1 и 8 от всеки 21-дневен цикъл чрез 30-минутно интравенозно вливане. След гемцитабин, карбоплатин се прилага на ден 1 съвместно с целева площ под кривата 4,0 mg/ml·min. Намаляване на дозата с всеки цикъл или по време на цикъл, може да се приложи според степента на токсичност изпитвана от пациента.

Наблюдаване на токсичността и промяна на дозата поради токсичност

Промяна на дозата дължаща се на нехематологична токсичност

Трябва да се правят периодични физически изследвания и прегледи на функциите на бъбреците и черния дроб, за да се открие нехематологична токсичност. Намаляване на дозата с всеки цикъл или по време на цикъл, може да се приложи според степента на токсичност изпитвана от пациента. Най-общо, при тежка (степен 3 или 4) нехематологична токсичност, освен гадене/повръщане, терапията с гемцитабин трябва да бъде прекратена или намалена, по преценка на лекуващия лекар. Дозите трябва да бъдат задържани, докато токсичността се разсея, според преценката на лекаря.

За регулиране на дозировката при комбинирана терапия с цисплатин, карбоплатин и паклитаксел, моля консултирайте се с Кратка характеристика на продукта.

Промяна на дозата дължаща се на хематологична токсичност

Начало на цикъл

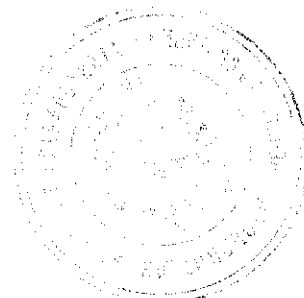
При всички показания, пациентът трябва да се наблюдава преди всяка доза за брой на тромбоцитите и гранулоцитите. Пациентите трябва да имат абсолютен брой на гранулоцитите от най-малко 1500 (x 10⁶/l) и на тромбоцитите от 100 000 (x 10⁶/l) преди започването на цикъл.

По време на цикъл

Промените на дозата гемцитабин по време на цикъл, трябва да става според следните таблици:

| Промяна на дозата гемцитабин по време на цикъл при рак на пикочния мехур, НДРБД и рак на панкреаса, при монотерапия или в комбинация с цисплатин | | | |
|---|-----|--|--|
| Абсолютен брой на гранулоцитите (x 10⁶/l) | | Брой на тромбоцитите (x 10⁶/l) | Процент на стандартната доза на Гемцитабина (%) |
| > 1000 | и | > 100 000 | 100 |
| 500-1000 | или | 50 000-100 000 | 75 |
| < 500 | или | < 50 000 | Пропусни доза * |

*Пропуснатото лечение няма да бъде подновено по време на цикъла, преди абсолютният брой на гранулоцитите не достигне най-малко 500 (x10⁶/l), а броят на тромбоцитите не достигне 50 000 (x10⁶/l).



| Промяна на дозата гемцитабин по време на цикъл при рак на гърдата, в комбинация с паклитаксел | | | |
|--|--|--|-----------------|
| Абсолютен брой на гранулоцитите (x 10⁶/l) | Брой на тромбоцитите (x 10⁶/l) | Процент на стандартната доза на Гемцитабина (%) | |
| ≥ 1 200 | и | >75 000 | 100 |
| 1000- <1200 | или | 50 000-75 000 | 75 |
| 700- <1000 | и | ≥ 50 000 | 50 |
| < 700 | или | < 50 000 | Пропусни доза * |

*Пропуснатото лечение няма да бъде подновено по време на цикъла. Лечението ще започне в ден 1 на следващия цикъл след като абсолютният брой на гранулоцитите достигне най-малко 1500 (x10⁶/l), а броят на тромбоцитите достигне 100 000 (x10⁶/l).

| Промяна на дозата гемцитабин по време на цикъл при рак на яйчниците, в комбинация с карбоплатин | | | |
|--|--|--|-----------------|
| Абсолютен брой на гранулоцитите (x 10⁶/l) | Брой на тромбоцитите (x 10⁶/l) | Процент на стандартната доза на Гемцитабина (%) | |
| > 1500 | и | ≥ 100 000 | 100 |
| 1000-1500 | или | 75 000-100 000 | 50 |
| <1000 | или | < 75 000 | Пропусни доза * |

*Пропуснатото лечение няма да бъде подновено по време на цикъла. Лечението ще започне в ден 1 на следващия цикъл след като абсолютният брой на гранулоцитите достигне най-малко 1500 (x10⁶/l) а броят на тромбоцитите достигне 100 000 (x10⁶/l).

Промяна на дозата поради хематологична токсичност в следващите цикли, за всички показания

Дозата гемцитабин трябва да се намали до 75% от началната доза на първоначалния цикъл, в случай на проява на хематологична токсичност:

- абсолютен брой на гранулоцитите < 500 x 10⁶/l за повече от 5 дни;
- абсолютен брой на гранулоцитите < 100 x 10⁶/l за повече от 3 дни;
- фебрилна неутропения;
- тромбоцити < 25 000 x 10⁶/l;
- забавяне на цикъла за повече от 1 седмица поради токсичност.

Начин на приложение

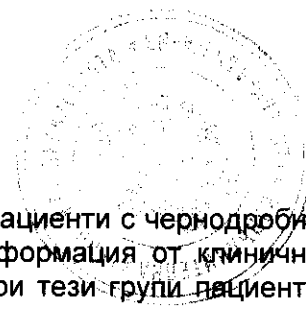
Гемцитабин прах за инфузионен разтвор се понася добре по време на вливане и може да бъде прилаган амбулаторно. Ако се появи синина, обикновено вливането трябва да се прекрати незабавно и да започне отначало в друг кръвоносен съд. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно след приложението.

За инструкции по разтварянето вижте точка 6.6

Особени групи

Пациенти с бъбречни или чернодробни увреждания t

Гемцитабин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност, тъй като няма достатъчно информация от клинични изследвания, които да позволят точни препоръки за дозата при тези групи пациенти



(виж точка 4.4 и 5.2).

Възрастна група (> 65 години)

Гемцитабин се понася добре при пациенти на възраст над 65 г. Няма данни, че регулиране на дозата, различно от вече препоръчаното за всички пациенти, е необходимо при възрастните (виж точка 5.2).

Детска група (< 18 години)

Гемцитабин не се препоръчва за употреба при деца под 18 години, поради недостатъчно данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Кърмене (виж точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При удължаване на времето на вливане и увеличената честота на дозиране се наблюдава увеличаване на токсичността.

Кръв и лимфна система

Гемцитабин може да подтисне функцията на костния мозък проявено чрез левкопения, тромбоцитопения и анемия.

Пациенти, получаващи гемцитабин, трябва да се наблюдават преди всяка доза за брой на тромбоцити, левкоцити и гранулоцити. Прекратяване или промяна на терапията, трябва да се имат предвид, когато се установи подтискане на костния мозък причинено от лекарствени продукти (виж точка 4.2). Все пак, миелосупресията е краткосрочна и обикновено не довежда до намаляване на дозата, и рядко води до прекъсване.

Периферната кръвна картина може да продължи да се влошава след като прилагането на гемцитабин е спряно. При пациенти с нарушена функция на костния мозък, лечението трябва да започне с повишено внимание. Рискът от кумулативно потискане на костния мозък, трябва да се има предвид, когато лечението с гемцитабин се прилага заедно с друга химиотерапия.

Хепато-билиарни смущения

Приложението на гемцитабин при пациенти с едновременни метастази на черния дроб или на съществуваща от по-рано анамнеза на хепатит, алкохолизъм или цироза на черния дроб може да доведе до екзацербация на скрита чернодробна недостатъчност.

Трябва да сепровежда периодично лабораторно изследване на функцията на бъбреците и черния дроб (включително и вирусологични тестове).

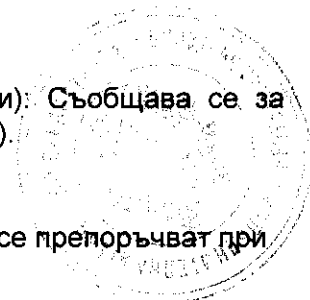
Гемцитабин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробна недостатъчност или с нарушена бъбречна функция, тъй като няма достатъчно данни от клинични изследвания, които да позволят точни препоръки за дозата при тези групи пациенти (виж точка 4.2).

Съпътстваща радиотерапия

Съпътстваща радиотерапия (прилагана заедно или \leq през 7 дни): Съобщава се за токсичност (виж точка 4.5 за подробности и препоръки за употреба).

Живи ваксини

Ваксина срещу жълта треска и други атенюирани живи ваксини не се препоръчват при пациенти лекувани с гемцитабин (виж точка 4.5).



Сърдечно-съдова система

Поради риск от сърдечни и/или съдови смущения, особено внимание трябва да се обърне на пациенти с данни в анамнезата за сърдечносъдови проблеми.

Дихателни, торакални и медиастинални смущения

Съобщава се за белодробни смущения, понякога много тежки като (белодробен оток, интерстициална пневмония или респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS)) при терапията с гемцитабин. Етиологията на тези смущения е неизвестна. Ако се наблюдават такива нежелани реакции, трябва да се обмисли прекратяване на терапията с гемцитабин. Ранната употреба на поддържащи мерки може да помогне за облекчаване на състоянието.

Бъбречни и уринарни смущения

Клинични данни, съвместими с хемолитичен уремичен синдром (HUS) са докладвани рядко при терапия с гемцитабин (виж точка 4.8). Лечението с Гемцитабин трябва да се прекрати при първите признаци на всякакви данни за микроангиопатична хемолитична анемия, като бързо падащ хемоглобин със съпътстваща тромбоцитопения, повишаване на серумния билирубин, серумния креатинин, азот в кръвната урея или ЛДХ (LDH). Бъбречната недостатъчност може да не е обратима след прекратяването на терапията и може да се наложи диализа.

Фертилитет

В изследванията за фертилитет, гемцитабин причинява хипосперматогенеза при мъжките мишки (виж точка 5.3). Затова, мъжете, лекувани с гемцитабин са съветвани да не стават бащи по време на и 6 месеца след лечението и да търсят по-нататъшен съвет относно криоконсервация на сперма преди лечението, поради вероятност от безплодие, дължащо се на терапията с гемцитабин (виж точка 4.6).

Натрий

Гемцитабин 200 mg съдържа 3,9 mg (<1 mmol) натрий на флакон. Това трябва да се има предвид при пациенти на контролирана натриева диета.

Гемцитабин 1000 mg съдържа 19,6 mg (<1 mmol) натрий на флакон. Това трябва да се има предвид при пациенти на контролирана натриева диета.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействията (виж точка 5.2)

Радиотерапия

Едновременна (прилагана заедно или \leq през 7 дни) - токсичността свързана с тази мултимодална терапия зависи от много различни фактори, включително дозата гемцитабин, честотата на приложение на гемцитабин, дозата радиация, планираната техника за радиотерапия, целевата тъкан и целевия обем. Предклиничните и клиничните изследвания показват, че гемцитабин притежава радиосензитизираща активност. В единично клинично проучване, с гемцитабин в доза 1000 mg/m² прилаган за 6 последователни седмици едновременно с терапевтична радиация на гръдния кош на пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб, се забелязва значителна токсичност под формата на тежък и потенциално животозастрашаващ мукозит, особено езофагит и пневмония, специално при пациенти получили голям обем радиотерапия [средни терапевтични обеми 4795 cm³]. Проучванията направени впоследствие показват, че е възможно да се прилага гемцитабин в по-ниски дози със съвместна радиотерапия с предвидима токсичност, като проучването във фаза II на недребноклетъчен рак на белия дроб, където дозите на радиацията на гръдния кош от

66 Gy са прилагани едновременно с приемането на гемцитабин (600 mg/m^2 , четири пъти) и цисплатин (80 mg/m^2 два пъти) за 6 седмичен период. Оптималният режим за безопасно прилагане на гемцитабин с терапевтични дози радиация все още не е определен за всички видове тумори.

Последваща (прилагана през >7 дни) - анализите на данните не показват увеличена токсичност, когато гемцитабин се прилага повече от 7 дни преди или след радиотерапия, различна от лъчева реакция. Данните показват, че лечението с гемцитабин може да започне, след като са отменали острите ефекти на радиацията или най-малко една седмица след радиотерапията.

Съобщава се за поражения върху целевите тъкани (напр. езофагит, колит и пневмония) свързани с едновременната и последващата употреба на гемцитабин.

Други

Ваксина срещу жълта треска и други атенюирани живи ваксини не се препоръчват поради риск от систематично, вероятно фатално заболяване, особено при пациенти с потисната имунна система.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчни данни от употребата на гемцитабин при бременни жени. Изследвания при животни показват репродуктивна токсичност (виж точка 5.3). Според резултати от изследвания на животни и механизмът на действие на гемцитабин, този лекарствен продукт не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е, абсолютно необходимо. Жените трябва да бъдат съветвани да не забременяват по време на лечение с гемцитабин и да предупредят лекуващия лекар незабавно, ако това все пак се случи.

Кърмене

Не е известно дали гемцитабин преминава в човешкото мляко. Не са изключени неблагоприятни ефекти върху кърмачето. Кърменето трябва да се прекрати по време на терапия с гемцитабин.

Фертилитет

При изследванията за фертилитет, гемцитабин причинява хипосперматогенеза при мъжките мишки (виж точка 5.3). Затова, мъжете лекувани с гемцитабин са съветвани да не стават бащи по време на и 6 месеца след лечението и да търсят по-нататъшен съвет относно криоконсервация на сперма преди лечението, поради вероятност от безплодие, дължащо се на 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, гемцитабин причинява от слаба до умерена сънливост, особено в комбинация с алкохол. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не шофират или работят с машини, докато не се установи, че не страдат от сънливост в резултат от приема на медикамента.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции свързани с гемцитабин прах за инфузионен разтвор включват: гадене с или без повръщане, повишени трансаминази на черния дроб (AST/ALT) и алкална фосфатаза, наблюдавани при

приблизително 60% от пациентите; протеинурия и хематурия наблюдавани при приблизително 50% от пациентите; диспнея наблюдавана при 10-40% от пациентите (най-високо разпространение при пациенти с рак на белия дроб); алергични обриви на кожата се появяват при приблизително 25% от пациентите и са свързани със сърбеж при 10% от пациентите.

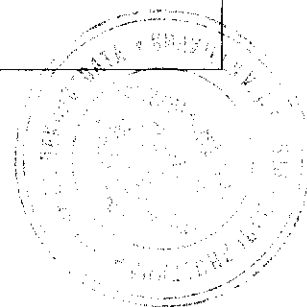
Честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции се повлияват от дозата, скоростта на вливане и интервалите между дозите (виж точка 4.4). Нежелани реакции които са индикатор за намаляване на дозата, са намаляване на броя на тромбоцитите, левкоцитите и гранулоцитите (виж точка 4.2).

Данни от клинични опити

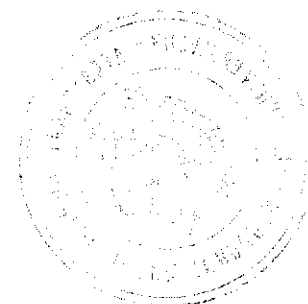
Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$).

Следната таблица на нежеланите лекарствени реакции и честоти се основава на данни от клиничните опити. При всяка категория в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

| Системо-органна класификация | Категоризация в зависимост от честотата |
|--|--|
| Нарушения на кръвната и лимфна система | <p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> Левкопения (неутропения степен 3 = 19,3 %; степен 4 = 6 %). <p>Подтискането на костния мозък обикновено е леко до средно и най-често засяга броя на гранулоцитите (виж точка 4.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> Тромбоцитопения Анемия <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> Фебрилна неутропения <p>Много редки</p> <ul style="list-style-type: none"> Тромбоцитоза |
| Нарушения на имунната система | <p>Много редки</p> <ul style="list-style-type: none"> Анафилактоиден шок |
| Нарушения на 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 |
| Нарушения на съдовата система | <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> Хипотензия |



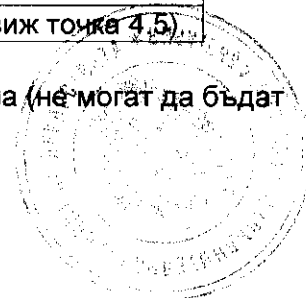
| Системо-органна класификация | Категоризация в зависимост от честотата |
|--|---|
| Дихателни, торакални и медиастинални нарушения | <p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Диспнея - обикновено лека и преминава бързо без лечение <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кашлица • Ринит <p>Нечести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Интерстициална пневмония (виж точка 4.4) • Бронхиален спазъм - обикновено лек и краткотраен, но може да се наложи парентерално лечение |
| Нарушения на храносмилателната система | <p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повръщане • Гадене <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Диария • Стоматит и язви в устата • Запек |
| Чернодробно-жлъчни нарушения | <p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Покачване на чернодробната трансаминаза (AST и ALT) и алкалната фосфатаза <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Увеличен билирубин <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Увеличена гама-глутамил трансфераза (GGT) |



| Системо-органна класификация | Категоризация в зависимост от честотата |
|---|--|
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | <p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Алергичен кожен обрив често свързан с прурит • Косопад <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сърбеж • Потене <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Язви • Кисти и възпаления • Зъбен камък <p>Много редки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тежки кожни реакции, включително лющене и пришки |
| Смущения от страна на скелетно-мускулната система, съединителната тъкан и костите | <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Болки в гърба • Миалгия |
| Бъбречни и уринални нарушения | <p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хематурия • Лека протеинурия |
| Общи смущения и увреждания в мястото на приложение | <p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Подобни на грип симптоми - най-честите симптоми са температура, главоболие, втрисане, миалгия, астения и анорексия. Съобщава се и за кашлица, безпокойство, потене и проблеми със съня. • Оток/периферен оток - включително лицев оток. Отокът обикновено е обратим след спиране на лечението <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Температура • Астения • Втрисане <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Реакции на мястото за инжектиране - основно леки по природа |
| Други | Радиационно отравяне (виж точка 4.5) |

Постмаркетингов опит (спонтанни доклади) честотата не е известна (не могат да бъдат преценени от наличните данни).

Нарушения на нервната система
Цереброваскуларен инцидент.



Сърдечни нарушения

Аритмии, главно суправентрикуларни по природа.
Сърдечна недостатъчност.

Нарушения на съдовата система

Клинични знаци за периферен васкулит и гангрена.

Дихателни, торакални и медиастинални нарушения

Белодробен оток.

Респираторен дистрес синдром при възрастни (виж точка 4.4).

Гастроинтестинални смущения

Исхемичен колит.

Хепато-билиарни смущения

Сериозно чернодробно отравяне, включително чернодробна недостатъчност и смърт.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Тежки кожни реакции, включително лющене и пришки, синдром на Лиел, синдром на Стивън-Джонсън.

Бъбречни и уринални нарушения

Бъбречна недостатъчност (виж точка 4.4).

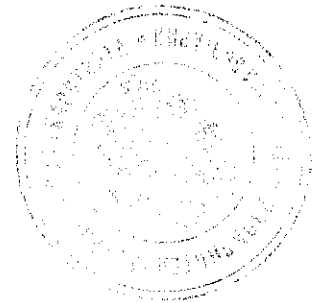
Хемолитично-уремичен синдром (виж точка 4.4).

Други нарушения

Лъчева реакция.

Комбинирана употреба при рак на гърдата

Честотата на степен 3 и 4 на хематологичните отравяния, особено неутропения, се увеличава, когато гемцитабин се използва в комбинация с паклитаксел. Все пак увеличаването на тези нежелани лекарствени реакции не се свързва с увеличеното разпространение на инфекции или хеморагични случаи. Умора и фебрилна неутропения се появяват по-често, когато гемцитабин се използва в комбинация с паклитаксел. Умора, която не е свързана с анемия, обикновено преминава след първия цикъл.

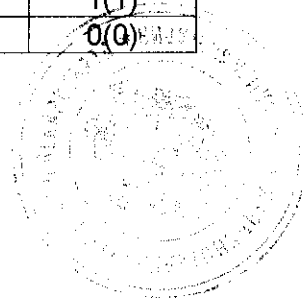


| Степен 3 и 4 на нежелани лекарствени реакции Паклитаксел в сравнение с комбинация гемцитабин с паклитаксел | | | | |
|---|-----------------------------|-----------|--|------------|
| | Брой (%) пациенти | | | |
| | Схема с паклитаксел (N=259) | | Схема с гемцитабин и паклитаксел (N=262) | |
| | Степен 3 | Степен 4 | Степен 3 | Степен 4 |
| Лабораторно | | | | |
| 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)* |
| Нелабораторно | | | | |
| 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 е появила при 12,6% от пациентите в комбинираната група и 5,0% от пациентите в схемата с паклитаксел.

Комбинирана употреба при рак на пикочния мехур

| Степен 3 и 4 на нежеланите лекарствени реакции MVAC в сравнение с комбинация гемцитабин и цисплатин | | | | |
|--|--|----------|--|----------|
| | Брой (%) пациенти | | | |
| | MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин) схема (N=196) | | Схема с гемцитабин и цисплатин (N=200) | |
| | Степен 3 | Степен 4 | Степен 3 | Степен 4 |
| Лабораторно | | | | |
| Анемия | 30(16) | 4(2) | 47(24) | 7(4) |
| Тромбоцитопения | 15(8) | 25(13) | 57(29) | 57(29) |
| Нелабораторно | | | | |
| 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 употреба при рак на яйчниците

| | Степен 3 и 4 на нежеланите лекарствени реакции Карбоплатин в сравнение с комбинация гемцитабин и карбоплатин | | | |
|--------------------------|---|----------|--|----------|
| | Брой (%) пациенти | | | |
| | Схема с карбоплатин (N=174) | | Схема гемцитабин и карбоплатин (N=175) | |
| | Степен 3 | Степен 4 | Степен 3 | Степен 4 |
| Лабораторно | | | | |
| 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) |
| Нелабораторно | | | | |
| Кръвоизлив | 0(0,0) | 0(0,0) | 3(1,8) | (0,0) |
| Фебрилна неутропения | 0(0,0) | 0(0,0) | 2(1,1) | (0,0) |
| Инфекция без неутропения | 0(0) | 0(0,0) | (0,0) | 1(0,6) |

Сензорната невропатия също е по-честа в комбинираната група отколкото при единичния агент карбоплатин.

4.9 Предозиране

Не са установени антидоти при предозиране на гемцитабина. Дози от 5700 mg/m² са били прилагани чрез интравенозно вливане за 30-минути на всеки 2 седмици с клинично приемлива токсичност. В случай на подозирано предозиране, пациентът трябва да бъде под наблюдение и да получи поддържаща терапия, ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: аналози на пиримидина АТС код: L01BC05

Цитотоксична дейност в клетъчни култури

Гемцитабин показва значителни цитотоксични ефекти срещу редица култивирани миши и човешки туморни клетки. Неговото действие е фазово специфично, тъй като гемцитабинът първо убива клетките, които са в процес на ДНК синтез (S-фаза) и при определени обстоятелства блокира прогресията на клетките, намиращи се на границата на G₁/S фазата. Ин витро, цитотоксичният ефект на гемцитабина е зависим от концентрацията и от времето.

Антитуморна дейност при предклинични модели

При животинските туморни модели, антитуморната дейност на гемцитабина е зависима от схемата на приложение. Когато гемцитабин се прилага дневно, наблюдава се висока смъртност при животни и минимална антитуморна дейност. Ако обаче, гемцитабин се дава всеки трети или четвърти ден, той може да се прилага в несмъртоносни дози със значителна антитуморна дейност срещу широк спектър миши тумори.

Механизъм на действие

Клетъчен метаболизъм и механизъм на действие: Гемцитабин (dFdC), който е антиметаболит на пиримидина, се метаболизира вътреклетъчно чрез нуклеотид киназа

до активните дифосфат (dFdCDP) и трифосфат (dFdCTP) нуклеозиди. Цитотоксичният ефект на гемцитабина се дължи на инхибиране на ДНК синтеза чрез два механизма на действие, чрез dFdCDP и dFdCTP. Първо, dFdCDP инхибира рибонуклеотид редуктазата, която е единствено отговорна за катализиране на реакциите, които произвеждат деоксинуклеозид трифосфати (dCTP) за ДНК синтез. Инхибирането на този ензим чрез dFdCDP намалява концентрацията на деоксинуклеозиди по принцип, а в частност на dCTP. Второ, dFdCTP се съревновава с dCTP за инкорпориране в ДНК (авто-потенциация).

Също така, малко количество гемцитабин също може да бъде инкорпорирано в РНК. Така, намалената вътреклетъчна концентрация на dCTP усилва инкорпорирането на dFdCTP в ДНК. ДНК полимераза епсилон е неспособна да измести гемцитабина и да поправи нарастващите ДНК вериги. След като гемцитабинът е инкорпориран в ДНК, един допълнителен нуклеотид се добавя към нарастващите ДНК вериги. След това добавяне има по същество пълно инхибиране в понататъшния ДНК синтез (маскирано прекъсване на верига). След инкорпорирането в ДНК, гемцитабинът индуцира програмирация процес на клетъчна смърт известен като апоптоза.

Клинични данни

Рак на пикочния мехур

Рандомизирано изследване от фаза III при 405 пациенти с напреднал или метастатичен уротелиален преходно-клетъчен карцином сочи, че няма разлика между двете схеми, гемцитабин/цисплатин в сравнение с метотрексат/винбластин/адриамицин/цисплатин (MVAC), в смисъл на средна преживяемост (12,8 и 14,8 месеца респективно, $p=0,547$), време на напредване на болестта (7,4 и 7,6 месеца респективно, $p=0,842$) и процент на повлияване (49,4% и 45,7% респективно, $p=0,512$). Все пак, комбинацията от гемцитабин и цисплатин има по-добър профил на токсичност от MVAC.

Рак на панкреаса

В рандомизирано изследване от фаза III при 126 пациента с напреднал или метастатичен рак на панкреаса, гемцитабинът показва статистически значително по-високи стойности на клинично полезен процент на повлияване, отколкото 5-флуороурацил (23,8% и 4,8% респективно, $p=0,0022$). Също така статистически значително удължаване на времето до прогресия от 0,9 до 2,3 месеца (log-rank тест $p<0,0002$) и статистически значимо удължаване на средната преживяемост от 4,4 до 5,7 месеца (log-rank тест $p<0,0024$) се наблюдава при пациенти лекувани с гемцитабин сравнени с пациенти лекувани с 5-флуороурацил.

Недребноклетъчен рак на белия дроб

В рандомизирано изследване от фаза III при 522 пациенти, с неоперативен, местно напреднал или метастатичен NSCLC, гемцитабин в комбинация с цисплатин показва статистически значително по-високи стойности на клиничен процент на повлияване, отколкото само цисплатин (31,0% и 12,0%, респективно, $p<0,0001$). Статистически значително удължаване на времето до прогресия от 3,7 до 5,6 месеца (log-rank тест $p<0,0012$) и статистически значимо удължаване на средната преживяемост от 7,6 до 9,1 месеца (log-rank тест $p<0,004$) се наблюдава при пациенти лекувани с гемцитабин сравнени с пациенти лекувани с цисплатин.

В друго рандомизирано изследване от фаза III при 135 пациенти със стадий IIIB или IV NSCLC, комбинация от гемцитабин и цисплатин показва статистически значително по-високи стойности на клиничен процент на повлияване от комбинацията на цисплатин и етопозид (40,6% и 21,2%, респективно, $p=0,025$). Статистически значително удължаване на времето до прогресия от 4,3 до 6,9 месеца ($p=0,014$) се забелязва при пациенти лекувани с гемцитабин/цисплатин в сравнение с пациенти лекувани с етопозид/цисплатин.

При двете изследвания се открива, че поносимостта е подобна и в двете схеми на лечение.

Карцином на яйчниците

В рандомизирано изследване от фаза III при 356 пациенти с напреднал епителиален карцином на яйчниците, с релапс най-малко 6 месеца след като са приключили терапия базирана на платина са били пренасочени рандомизирано към терапия с гемцитабин и карбоплатин (GCb), или карбоплатин (Cb). Статистически значително удължаване на времето до прогресия на болестта от 5,8 до 8,6 месеца (log-rank тест $p=0,0038$) се забелязва при пациенти лекувани с GCb в сравнение с пациенти лекувани с Cb. Разликите в процента на повлияване при 47,2% в GCb схемата срещу 30,9% в Cb схемата ($p=0,0016$) и средна преживяемост 18 месеца (GCb) срещу 17,3 (Cb) ($p=0,73$) са в полза на GCb схемата.

Рак на гърдата

В рандомизирано изследване от фаза III при 529 пациенти с неоперативен, местно напреднал или метастатичен рак на гърдата, които са повторили заболяването след адювантна/нео-адювантна химиотерапия, гемцитабин в комбинация с паклитаксел показва статистически значително удължаване на времето до документирана прогресия на заболяването от 3,98 до 6,14 месеца (log-rank тест $p=0,0002$), при пациенти лекувани с гемцитабин/паклитаксел в сравнение с пациенти лекувани с паклитаксел. След 377 смъртни случая, общата преживяемост е била 18,6 месеца срещу 15,8 месеца (log rank тест $p=0,0489$, HR 0,82) при пациенти лекувани с гемцитабин/паклитаксел, в сравнение с пациенти лекувани с паклитаксел, а общият процент на повлияване е бил 41,4% и 26,2% респективно ($p=0,0002$).

5.2 Фармакодинамични свойства

Фармакодинамичните свойства на гемцитабина били проучени при 353 пациенти в седем изследвания. 121 жени и 232 мъже на възраст от 29 до 79 години. От тези пациенти приблизително 45% са имали не-дребноклетъчен рак на белия дроб и 35% са били диагностицирани с рак на панкреаса. Бяха получени следните фармакодинамични параметри на дозите вариращи от 500 до 2592 mg/m², влети за 0,4 до 1,2 часа.

Пиковите концентрации в плазмата (получени 5 минути след края на вливането) са били от 3,2 до 45,5 µg/ml. Концентрацията в плазмата на паренталното съединение след доза от 1000 mg/m²/30-минути са по-високи от 5 µg/ml приблизително 30-минути след края на вливането, и по-високи от 0,4 µg/ml още един час по-късно.

Разпределение

Обем на разпределение в централната част - 12,4 l/m² при жените и 17,5 l/m² при мъжете (интер-индивидуалната вариабилност е 91,9%). Обем на разпределение в периферната част - 47,4 l/m². Обемът на разпределение в периферната част не зависи от пола.

Свързването с плазмените протеини е счетено за незначително.

Полуживот: Варира от 42 до 94 минути според възрастта и пола. За препоръчаната схема на дозиране, елиминацията на гемцитабина трябва да бъде виртуално пълна в рамките на 5 до 11 часа от началото на вливането. Гемцитабинът не се акумулира, когато се прилага веднъж седмично.

Метаболизъм

Гемцитабинът се метаболизира бързо чрез цитидин деаминаза в черния дроб, бъбреците, кръвта и други тъкани. Вътреклетъчният метаболизъм на гемцитабина произвежда гемцитабин моно, ди и трифосфатази (dFdCMP, dFdCDP и dFdCTP), от които dFdCDP и dFdCTP се смятат за активни. Тези вътреклетъчни метаболити не са открити в плазмата или урината. Основният метаболит, 2'-деокси-2', 2'-дифлуороуридин (dFdU), не е активен и се открива в плазмата и урината.

Екскреция

Елиминирането от организма варира от 29,2 l/hr/m² до 92,2 l/hr/m², в зависимост от пола и възрастта (интер-индивидуалната променливост е 52,2%). Елиминирането при жените е приблизително с 25% по-бавно отколкото стойностите при мъжете. Въпреки че е бързо, елиминирането и при мъжете и при жените изглежда, че намалява с възрастта. При препоръчителните дози гемцитабин от 1000 mg/m² давани като 30-минутно вливане, по-ниските стойности на екскреция при жените и мъжете не трябва да водят до намаляване на дозата гемцитабин.

Уринарна екскреция: По-малко от 10% се отделя като непроменено лекарство.

Бъбречното изчистване в от 2 до 7 l/hr/m².

По време на седмицата след администрирането, 92 до 98% от дозата на приетия гемцитабин е открита, 99% в урината, главно под формата на dFdU и 1% от дозата се екскретира с фекалиите.

dFdCTP фармакокинетика

Този метаболит може да се открие в периферните кръвни мононуклеарни клетки и информацията по-долу се отнася за тези клетки. Вътреклетъчните концентрации нарастват пропорционално на дозите гемцитабин от 35-350 mg/m²/30-минути, което дава постоянни концентрации от 0,4-5 µg/ml. При концентрации на гемцитабин в плазмата над 5 µg/ml, dFdCTP нивата не се увеличават, което предполага, че образуването се натрупва в тези клетки.

Полуживот на крайната елиминация: 0,7-12 часа.

dF dU фармакокинетика

Пикови концентрации в плазмата (3-15 минути след края на 30-минутното вливане, 1000 mg/m²): 28-52 µg/ml. При концентрации следващи дозиране веднъж седмично: 0,07-1,12 µg/ml, без видимо акумулиране. Трифазна плазмена концентрация спрямо крива на времето, среден полу-живот на крайната фаза - 65 часа (диапазон 33-84 часа).

Образуване на dFdU от парентално съединение: 91%-98%.

Среден обем на разпределение в централната част: 18 l/m² (диапазон 11-22 l/m²).

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

Разпределение в тъканите: екстензивно.

Средно изчистване: 2,5 l/hr/m² (диапазон 1-4 l/hr/m²).

Уринарна екскреция: изцяло.

Комбинирана терапия с гемцитабин и паклитаксел

Комбинираната терапия не променя фармакокинетичните свойства нито на гемцитабин, нито на паклитаксел.

Комбинирана терапия с гемцитабин и карбоплатин

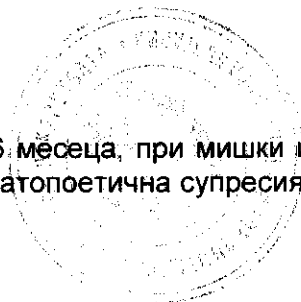
Когато се дава в комбинация с карбоплатин, фармакокинетичните свойства на гемцитабин не се променят.

Увреждане на бъбреците

Лека до средна бъбречна недостатъчност (GFR от 30 ml/min до 80 ml/min) няма последователен, значителен ефект върху фармакокинетичните свойства на гемцитабин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При изследвания с повтаряща се доза с продължителност до 6 месеца, при мишки и кучета, главното откритие е зависимата от схемата и дозата хематопоеична супресия, която е обратима.



Гемцитабин е мутагенен при *in vitro* тест за мутации и *in vivo* микроядрен тест на костен мозък. Не са проведени дългосрочни изследвания с животни, оценяващи карциногенния потенциал.

При изследванията за фертилитет, гемцитабин причинява обратима хипосперматогенеза при мъжките мишки. Не е открит ефект върху женските.

Оценката на експерименталните изследвания при животни показват репродуктивна токсичност, напр. дефекти при раждането и други последици върху развитието на ембриона или фетуса по време на гестацията или пери- и постнаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Гемцитабин 200 mg съдържа:

Манитол (E421)

Натриев ацетат (E262)

Натриев хидроксид (E524) (за регулиране на pH)

Гемцитабин 1000 mg съдържа:

Манитол (E421)

Натриев ацетат (E262)

Натриев хидроксид (E524) (за регулиране 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

Неотворени флакони: 2 години.

След разтваряне:

химическата и физическа стабилност за употреба са доказани за 24 часа при 25°C.

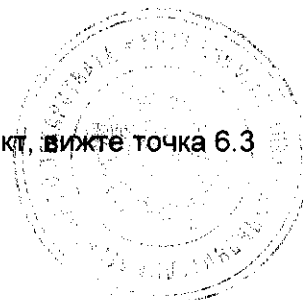
От микробиологична гледна точка, този продукт трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето на употреба и условията преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да надвишават 24 часа при стайна температура, освен ако разтварянето (и следващо разреждане, ако е подходящо) не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Разтворите на разределения гемцитабин не трябва да се държат в хладилник или замразяват, тъй като може да се получи кристализиране.

6.4 Специални условия на съхранение

Не дръжте в хладилник и не замразявайте.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вижте точка 6.3



6.5 Данни за опаковката

Прозрачни, безцветни, тип I стъклени флакони (10 ml или 50 ml) с гумени уплътнители и пломби.

Размер на опаковките:
1 или 5 флакона в кутия.

Не всички видове опаковки могат да се намерят на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Работа

Нормалните предпазни мерки за цитотоксични агенти трябва да се спазват при приготвянето и изхвърлянето на инфузионни разтвори. Работата с инфузионния разтвор трябва да става в безопасна камина като трябва да се използват предпазни дрехи и ръкавици. Ако няма безопасна камина, оборудването трябва да е допълнено с маска и предпазни очила.

Ако препаратът влезе в контакт с очите може да предизвика сериозно възпаление. Очите трябва да се изплакнат незабавно и обилно с вода. Ако възпалението продължи, трябва да се консултирате с лекар. Ако разтворът се разлее върху кожата, изплакнете обилно с вода.

Инструкции за разтваряне (и допълнително разреждане, ако има такова)

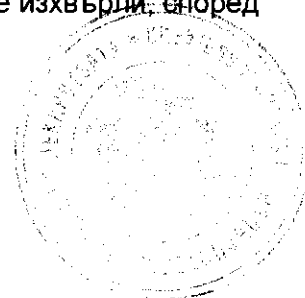
Единственият одобрен разреждател за разтваряне на гемцитабин стерилен прах е разтвор за инжектиране на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (без консерванти). От съображения за разтворимост, максималната концентрация на гемцитабин при разтваряне е 40 mg/ml. Разтваряне при концентрации по-високи от 40 mg/ml, може да доведе до непълно разтваряне и трябва да се избягва.

1. Използвайте асептични техники по време на разтваряне и всяко допълнително разреждане на гемцитабин за интравенозна инфузия.
2. За да разтворите, добавете 5 ml стерилен физиологичен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) без консервант, към флакон 200 mg, или 25 ml стерилен физиологичен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) без консерванти към 1000 mg флакон. Общият обем след разтваряне е 5,26 ml (200 mg флакон) или 26,3 ml (1000 mg флакон), респективно. Това дава концентрация на гемцитабин от 38 mg/ml, което отчита измествания обем на лиофилизирания прах. Разклатете, за да разтворите. Може да се направи допълнително разреждане със стерилен физиологичен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) без консерванти. Полученият разтвор е бистър, безцветен до светложълт.
3. Парентералните медицински продукти трябва да се проверяват визуално за частици и обезцветяване преди прилагане. Ако се забележат частици, да не се прилага.

Всеки неизползван продукт или остатъчен материал трябва да се изхвърли, според местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach



Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни според държавата]

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

[Да се попълни според държавата]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни според държавата]

