

BY-20090268/04.06.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gemcitabine Mylan 38 mg/ml powder for solution for infusion
Гемцитабин Майлен 38 mg/ml прах за инфузионен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Флакон с 200 mg: Един флакон съдържа 200 mg гемцитабин за разтваряне в 5 ml разтворител.
Флакон с 1000 mg: Един флакон съдържа 1000 mg гемцитабин за разтваряне в 25 ml разтворител.
Флакон с 2000 mg: Един флакон съдържа 2000 mg гемцитабин за разтваряне в 50 ml разтворител.
Всеки 1 ml от приготвеният разтвор съдържа 38 mg гемцитабин.

Помощни вещества

Всеки флакон с 200 mg съдържа 3,5 mg (<1 mmol) натрий.
Всеки флакон с 1000 mg съдържа 17,5 mg (<1 mmol) натрий.
Всеки флакон с 2000 mg съдържа 35 mg (1,5 mmol) натрий.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.
Бяла или почти бяла компактна маса или прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

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

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

Гемцитабин в комбинация с цисплатин е показан като първо средство за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБДК).
Монотерапия с гемцитабин може да се има предвид при пациенти в напреднала възраст или при тези с функционален статус 2.

Гемцитабин е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен епителиален рак на яйчниците в комбинация с карбоплатин при пациенти с рецидив на заболяването след ремисия от поне 6 месеца, след лечение с платина, като първо средство.

Гемцитабин в комбинация с паклитаксел е показан за лечение на пациенти с нерезактабилен, локално рецидивен или метастатичен рак на гърдата, който е рецидивирал след адювантна/неoadювантна химиотерапия. Предшестваща химиотерапия трябва да включва антрациклини, освен ако е клинично противопоказана.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Гемцитабин трябва да се предписва само от лекар, компетентен в употребата на антитуморна химиотерапия.

Препоръчвана дозировка**Карцином на пикочния мехур****Комбинирана употреба**

Препоръчаната доза гемцитабин е 1000 mg/m², приложена като инфузия в продължение на 30 минути. Тази доза трябва да се дава на 1-ви, 8-ми и 15-ти ден от всеки 28-дневен цикъл в



комбинация с цисплатин. Цисплатин се дава в препоръчвана доза от 70 mg/m² на 1-ви ден след гемцитабин или на 2-ри ден от всеки 28-дневен цикъл. Този 4-седмичен цикъл след това се повтаря. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се използва, основавайки се на степента на токсичност, проявена върху пациента.

Карцином на панкреаса

Препоръчваната доза гемцитабин е 1000 mg/m², приложена като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Тази доза трябва да се повтаря веднъж седмично за 7 седмици, последвани от една седмица почивка. Следващите цикли трябва да се състоят от инжекции един път седмично за 3 последователни седмици, извън всяка 4-та седмица. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, проявена върху пациента.

Недребноклетъчен белодробен карцином

Монотерапия

Препоръчваната доза гемцитабин е 1000 mg/m², приложена като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Тази доза трябва да се повтаря веднъж седмично за 3 седмици, последвано от 1-седмичен период на почивка. След това този 4-седмичен цикъл се повтаря. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, проявена върху пациента.

Комбинирана употреба

Препоръчваната доза гемцитабин е 1250 mg/m² телесна повърхност, приложен като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на 1-ви и 8-ми ден от лечебния цикъл (21 дни). Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, проявена върху пациента. Цисплатин се използва в дози между 75-100 mg/m² един път на всеки 3 седмици.

Карцином на гърдата

Комбинирана употреба

Гемцитабин в комбинация с паклитаксел се препоръчва, като се използва паклитаксел (175 mg/m²), приложен на 1-ви ден като интравенозна инфузия в продължение на приблизително 3 часа, последвано от гемцитабин (1250 mg/m²) като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на 1-ви и 8-ми ден от всеки 21 дневен цикъл. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, проявена върху пациента. Преди започване на комбинацията гемцитабин + паклитаксел пациентите трябва да имат абсолютен брой на гранулоцити поне 1500 (x 10⁶/l).

Карцином на яйчника

Комбинирана употреба

Гемцитабин в комбинация с карбоплатин се препоръчва, като се използва гемцитабин 1000 mg/m², приложен като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на 1-ви и 8-ми ден от всеки 21-дневен цикъл. След гемцитабин, карбоплатин се дава на 1-ви ден в съответствие с таргетна площ под кривата (AUC) 4,0 mg/ml/min. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, проявена върху пациента.

Мониторинг за токсичност и промяна на дозата поради токсичност

Промяна на дозата поради нехематологична токсичност

Трябва да се правят периодичен физикален преглед и контрол на функцията на бъбреците и на черния дроб, за да се открива нехематологична токсичност. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, проявена



върху пациента. По принцип при тежка (степен 3 или 4) нехематологична токсичност, с изключение на гадене/повръщане, лечението с гемцитабин трябва да се спре или дозата да се намали в зависимост от решението на лекуващия лекар. Лечението трябва да се прекъсне докато, според лекаря, токсичността отзвучи.

За адаптиране на дозата на цисплатин, карбоплатин и паклитаксел при комбинирано лечение, моля, отнесете се към кратките характеристики на съответните продукти.

Промяна на дозата поради хематологична токсичност

Начало на цикъла

За всички показания пациентът трябва да се мониторира преди прилагане на всяка доза за брой на тромбоцити и гранулоцити. Пациентите трябва да имат абсолютен брой на гранулоцити поне 1500 ($\times 10^6/l$) и брой на тромбоцити 100000 ($\times 10^6/l$) преди започване на цикъла.

В рамките на цикъла

Промени на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла трябва да се извършват съгласно следните таблици:

Промяна на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла при карцином на пикочния мехур, НДКБДК и карцином на панкреаса, даван като монотерапия или в комбинация с цисплатин			
Абсолютен брой на гранулоцити ($\times 10^6/l$)	Брой на тромбоцити ($\times 10^6/l$)	Процент от стандартната доза на Гемцитабин (%)	
> 1000	и	> 100000	100
500-1000	или	50000-100000	75
<500	или	< 50000	Пропускане на доза*

*Пропуснатото лечение не се възстановява в рамките на цикъла преди абсолютният брой на гранулоцитите да достигне поне 500 ($\times 10^6/l$) и броят на тромбоцитите да достигне 50000 ($\times 10^6/l$).

Промяна на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла при карцином на гърдата, даван в комбинация с паклитаксел			
Абсолютен брой на гранулоцити ($\times 10^6/l$)	Брой на тромбоцити ($\times 10^6/l$)	Процент от стандартната доза на Гемцитабин (%)	
≥ 1200	и	>75000	100
1000- < 1200	или	50000-75000	75
700- < 1000	и	≥ 50000	50
<700	или	<50000	Пропускане на доза*

*Пропуснатото лечение не се възстановява в рамките на цикъла. Лечението се започва на ден 1-ви от следващия цикъл, когато абсолютният брой на гранулоцитите достигне поне 1500 ($\times 10^6/l$) и броят на тромбоцитите достигне 100000 ($\times 10^6/l$).

Промяна на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла при карцином на яйчника, даван в комбинация с карбоплатин			
Абсолютен брой на гранулоцити ($\times 10^6/l$)	Брой на тромбоцити ($\times 10^6/l$)	Процент от стандартната доза на Гемцитабин (%)	
> 1500	и	≥ 100000	100
1000 –1500	или	75000-100000	50
<1000	или	< 75000	Пропускане на доза*

*Пропуснатото лечение не се възстановява в рамките на цикъла. Лечение се започва на ден 1 от следващия цикъл когато абсолютният брой на гранулоцитите достигне поне 1500 ($\times 10^6/l$) и броят на



тромбоцитите достигне 100000 ($\times 10^6/l$).

Промени на дозата поради хематологична токсичност в последващи цикли за всички показания

Дозата на гемцитабин трябва да се намали до 75% от първоначалната стартова доза за цикъла в случай на следните хематологични токсичности:

- Абсолютен брой на гранулоцитите $< 500 \times 10^6/l$ за повече от 5 дни
- Абсолютен брой на гранулоцитите $< 100 \times 10^6/l$ за повече от 3 дни
- Фебрилна неутропения
- Тромбоцити $< 25000 \times 10^6/l$
- Забавяне на цикъла с повече от една седмица поради токсичност

Начин на приложение

Гемцитабин се понася добре по време на инфузия и може да се прилага амбулаторно. Ако настъпи екстравазация, инфузията обикновено трябва да се спре незабавно и да започне отново в друг кръвоносен съд. Пациентът трябва внимателно да се проследява след приложението.

За указания за разтваряне, вижте точка 6.6.

Специални популации

Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност:

Гемцитабин трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност, тъй като няма достатъчно информация от клинични проучвания, позволяваща определени препоръки за дозиране за тези популации пациенти (вижте точки 4.4 и 5.2).

Пациенти в напреднала възраст (> 65 години)

Гемцитабин се понася добре от пациенти на възраст над 65 години. Няма данни, подсказващи, че при пациенти в напреднала възраст е необходимо коригиране на дозата, различна от вече препоръчаната за всички пациенти (вижте точка 5.2).

Педиатрична популация (< 18 години)

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

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Кърмене (вижте точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Доказано е, че удължаване на времето за инфузия и повишаване на честотата на прилагане водят до повишена токсичност.

Хематологична токсичност

Гемцитабин може да потисне костно-мозъчната функция, което се проявява чрез левкопения, тромбоцитопения и анемия. Пациентите, получаващи гемцитабин, трябва да се мониторират преди прилагане на всяка доза за брой на тромбоцити, левкоцити и гранулоцити. Трябва да се обмисли прекратяване или промяна на лечението, когато се открие лекарствено-индуцирана костно-мозъчна депресия (вижте точка 4.2). Все пак, миелосупресията е краткотрайна, като обикновено не води до редуция и рядко - до прекратяване на лечението.

Периферната кръвна картина може да продължи да се влошава след спиране на приложението на гемцитабин. При пациенти с понижена костно-мозъчна функция лечението трябва да започне



внимателно. Както при лечение с други цитостатици, рискът от кумулативна костно-мозъчна супресия трябва да се има предвид, когато лечение с гемцитабин се дава заедно с друга химиотерапия.

Чернодробна недостатъчност

Приложението на гемцитабин при пациенти с вече развили се чернодробни метастази или с анамнеза за прекаран хепатит, алкохолизъм или чернодробна цироза може да доведе до обостряне на съпътстваща чернодробна недостатъчност.

Периодично трябва да се извършва лабораторна оценка на функцията на бъбреците и черния дроб (включително вирусологични тестове).

Гемцитабин трябва да се употребява внимателно при пациенти с чернодробна недостатъчност или с увредена функция на бъбреците, тъй като информацията от клинични проучвания е недостатъчна, за да позволят ясни препоръки за дозировка при тази популация от пациенти (вижте точка 4.2).

Съпътстваща лъчетерапия

Съпътстваща лъчетерапия (прилагана едновременно или след интервал от ≤ 7 дни): има съобщения за токсичност (вижте точка 4.5).

Живи ваксини

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

Сърдечно-съдова токсичност

Поради риск от сърдечни и/или съдови заболявания при прилагане на гемцитабин, специално внимание трябва да се прояви при пациенти с анамнеза за сърдечно съдови събития.

Белодробна токсичност

Съобщавани са белодробни ефекти, понякога тежки (като напр. белодробен оток, интерстициален пневмонит и остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ОРДС)), във връзка с лечението с гемцитабин. Етиологията на тези ефекти е неизвестна. Ако подобни ефекти се развият, трябва да се обмисли спиране на лечението с гемцитабин. Ранното прилагане на поддържащи мерки може да помогне за облекчаване на състоянието.

Бъбречена токсичност

Клинични данни, съответстващи на хемолитично уремичен синдром (ХУС), рядко са съобщавани при пациенти, получаващи гемцитабин (вижте точка 4.8). Прилагането на гемцитабин трябва да се спре при първите признаци на микроангиопатична хемолитична анемия, като например, бързо спадане хемоглобин със съпътстваща тромбоцитопения, повишаване на стойностите на билирубин и креатинин в серума, на уреята в кръвта или на ЛДХ. Бъбречната недостатъчност може да бъде необратима след прекратяване на лечението и може да е необходима диализа.

Фертилитет

При проучвания върху фертилитета гемцитабин причинява хипосперматогенеза при мъжки мишки (вижте точка 5.3). Поради това мъжете, лекувани с гемцитабин, се съветват да не стават бащи по време на и до 6 месеца след лечението и да потърсят допълнителен съвет относно криоконсервиране на сперма преди лечението, поради възможността за безплодие, дължащо се на лечението с гемцитабин (вижте точка 4.6).

Натрий

Гемцитабин Майлен флакон от 200 mg съдържа 3,5 mg (< 1 mmol) натрий за флакон. Това трябва да се има предвид от пациентите, които са на диета с контролиран прием на натрий.



Гемцитабин Майлен флакон от 1000 mg съдържа 17,5 mg (< 1 mmol) натрий за флакон. Това трябва да се има предвид от пациентите, които са на диета с контролиран прием на натрий. Гемцитабин Майлен флакон от 2000 mg съдържа 35 mg (1,5 mmol) натрий за флакон. Това трябва да се има предвид от пациентите, които са на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани конкретни проучвания за взаимодействия (вижте точка 5.2).

Лъчелечение

Едновременно приложение (прилагане едновременно или след интервал от ≤ 7 дни) – токсичност, свързана с това мултимодално лечение зависи от много различни фактори, които включват дозата гемцитабин, честотата на приложение на гемцитабин, дозата радиация, техниката на планиране на лъчелечението, таргетната тъкан и таргетния обем. Предклиничните и клинични проучвания показват, че гемцитабин има радиосензитивно действие. При единично проучване, където гемцитабин в доза 1000 mg/m^2 е прилаган едновременно, до 6 последователни седмици, с терапевтично облъчване на гръдния кош на пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином, е наблюдавана значителна токсичност, изразяваща се като тежък и потенциално животозастрашаващ мукозит, особено езофагит, а пневмонит е наблюдаван, особено при пациенти, получаващи големи обеми облъчване [средни терапевтични обеми 4795 cm^3]. Проведените в последствие проучвания допускат, че е възможно прилагане на гемцитабин в пониски дози в комбинация с лъчелечение с предсказуема токсичност, като например проучване фаза II при недребноклетъчен белодробен карцином, където са приложени радиационни дози на гръдния кош 66 Gy едновременно с прилагане на гемцитабин (600 mg/m^2 , четири пъти) и цисплатин (80 mg/m^2 двукратно) в продължение на 6 седмици. Оптималният режим за безопасно приложение на гемцитабин с терапевтични дози облъчване за сега не е определен при всички видове тумори.

Неедновременно приложение (прилаган след интервал от > 7 дни) -анализът на данните не показва никаква увеличена токсичност, когато гемцитабин е прилаган повече от 7 дни преди или след лъчелечение, освен късни токсични прояви след облъчване (radiation recall). Данните предполагат, че прилагането на гемцитабин може да бъде започнато след отзвучаване на острите ефекти от облъчването или поне 1 седмица след облъчването.

Съобщава се за радиационно увреждане на таргетни тъкани (напр., езофагит, колит и пневмонит), свързано както с едновременното, така и с неедновременното приложение на гемцитабин.

Други

Ваксина за жълта треска и други живи атенюирани ваксини не се препоръчват, поради риска от системно, възможно фатално заболяване, особено при имunosупресирани пациенти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на гемцитабин при бременни жени. Експериментални проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3). Основавайки се на резултатите от проучвания при животни за механизма на действие на гемцитабин, това вещество не трябва да се използва по време на бременност, освен ако е категорично необходимо. Жените трябва да бъдат съветвани да не забременяват по време на лечението с гемцитабин и да съобщят на своя лекуващ лекар незабавно, ако това се случи въпреки всичко.

Кърмене

Не е известно дали гемцитабин се екскретира в кърмата и не може да се изключат нежелани ефекти при кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с гемцитабин.



Фертилитет

При проучвания върху фертилитета гемцитабин причинява хипосперматогенеза при мъжки мишки (вижте точка 5.3). Поради това мъжете, лекувани с гемцитабин, се съветват да не стават бащи по време на и до 6 месеца след лечението и да потърсят допълнителен съвет относно криоконсервиране на сперма преди лечението, поради възможността за безплодие, дължащо се на лечение с гемцитабин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Съобщавано е обаче, че гемцитабин причинява лека до умерена сомнолентност, особено в комбинация с консумация на алкохол. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не работят с машини, докато се установи, че при тях не настъпва сомнолентност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите съобщавани нежелани лекарствени реакции, свързани с лечението с гемцитабин включват: гадене с или без повръщане, повишени стойности на чернодробните трансаминази (AST/ALT) и алкална фосфатаза, съобщени при приблизително 60% от пациентите; протеинурия и хематурия, съобщени при приблизително 50% от пациентите; диспнея, съобщена при 10–40% от пациентите (най-висока честота при пациентите с белодробен карцином); алергични кожни обриви, проявяващи се при приблизително 25% от пациентите и свързани със сърбеж при 10% от пациентите.

Честотата и тежестта на нежеланите реакции са повлияни от дозата, скоростта на инфузия и интервалите между дозите (вижте точка 4.4). Дозозависими нежелани реакции са намаление броя на тромбоцитите, левкоцитите и гранулоцитите (вижте точка 4.2).

Данни от клинични проучвания

Определяне по честота: 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 ($< 1/10000$).

Представените в таблицата по-долу нежелани лекарствени реакции и честоти се базират на данни от клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органна класификация	Групиране по честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести <ul style="list-style-type: none">• Левкопения (Неутропения Степен 3 = 19,3%; Степен 4 = 6 %). Костно-мозъчната супресия обикновено е лека до умерена и в повечето случаи засяга броя на гранулоцитите (вижте точка 4.2) <ul style="list-style-type: none">• Тромбоцитопения• Анемия Чести <ul style="list-style-type: none">• Фебрилна неутропения Много редки <ul style="list-style-type: none">• Тромбоцитоза
Нарушения на имунната система	Много редки <ul style="list-style-type: none">• Анафилактоидна реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести <ul style="list-style-type: none">• Анорексия



Нарушения на нервната система	Чести <ul style="list-style-type: none"> • Главоболие • Инсомния • Сомнолентност
Сърдечни нарушения	Редки <ul style="list-style-type: none"> • Миокарден инфаркт
Съдови нарушения	Редки <ul style="list-style-type: none"> • Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести <ul style="list-style-type: none"> • Диспнея – обикновено лека и преминава бързо без лечение Чести <ul style="list-style-type: none"> • Кашлица • Ринит Нечести <ul style="list-style-type: none"> • Интерстициален пневмонит (вижте точка 4.4) • Бронхоспазъм – обикновено лек и приходен, но може да е необходимо парентерално лечение
Стомашно-чревни нарушения	Много чести <ul style="list-style-type: none"> • Повръщане • Гадене Чести <ul style="list-style-type: none"> • Диария • Стоматит и улцерации в устата • Констипация
Хепато-билиарни нарушения	Много чести <ul style="list-style-type: none"> • Покачване в стойностите на чернодробните трансаминази (AST и ALT) и алкалната фосфатаза Чести <ul style="list-style-type: none"> • Повишен билирубин Редки <ul style="list-style-type: none"> • Повишена гама-глутамил трансфераза (GGT)
Нарушения на кожа и подкожната тъкан	Много чести <ul style="list-style-type: none"> • Алергичен кожен обрив, често свързан със сърбеж • Алопеция Чести <ul style="list-style-type: none"> • Сърбеж • Изпотяване Редки <ul style="list-style-type: none"> • Улцерация • Образуване на мехури и рани • Лющене Много редки <ul style="list-style-type: none"> • Тежки кожни реакции, включително десквамация и булозни кожни ерупции
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан	Чести <ul style="list-style-type: none"> • Болка в гърба



	<ul style="list-style-type: none"> • Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести <ul style="list-style-type: none"> • Хематурия • Лека протеинурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести <ul style="list-style-type: none"> • Грипоподобни симптоми - най-честите симптоми са температура, главоболие, втрисане, миалгия, астения и анорексия. Съобщени са също кашлица, ринит, неразположение изпотяване и проблеми със съня. • Оток/периферен оток – включително оток на лицето. Отока обикновено е обратим след спиране на лечението Чести <ul style="list-style-type: none"> • Температура • Астения • Втрисане Редки <ul style="list-style-type: none"> • Реакции на мястото на инжектиране-главно леки по естество
Наранявания, отравяния и усложнения в резултат на интервенции	Радиационна токсичност (вижте т. 4.5)

Постмаркетингов опит (спонтанни съобщения) с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на нервната система

Мозъчно-съдов инцидент

Сърдечни нарушения

Аритмии, главно надкамерни по естество

Сърдечна недостатъчност

Съдови нарушения

Клинични белези за периферен васкулит и гангрена

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Белодробен оток

Респираторен дистрес синдром при възрастни (вижте точка 4.4)

Стомашно-чревни нарушения

Ишемичен колит

Хепато-билиарни нарушения

Сериозна хепатотоксичност, включително чернодробна недостатъчност и смърт

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Тежки кожни реакции, включително десквамация и булозни ерупции на кожата, синдром на Lyell, синдром на Steven-Johnson

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Бъбречна недостатъчност (вижте точка 4.4)

Хемолитично-уремичен синдром (вижте точка 4.4)



Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции
Късни токсични прояви след облъчване (Radiation recall)

Комбинирана употреба при карцином на гърдата

Честотата на хематологична токсичност от степен 3 и 4, особено неутропения, нараства, когато гемцитабин се използва в комбинация с паклитаксел. Все пак, увеличението на тези нежелани реакции не се свързва с повишено разпространение на инфекции или хеморагични събития. Умора и фебрилна неутропения се срещат по-често, когато гемцитабин се използва в комбинация с паклитаксел. Умора, която не е свързана с анемия, обикновено отзвучава след първия цикъл.

Степен 3 и 4 нежелани събития Паклитаксел срещу гемцитабин плюс паклитаксел				
	Брой (%) пациенти			
	Рамо на паклитаксел (N=259)		Рамо на гемцитабин плюс паклитаксел (N=262)	
	Степен 3	Степен 4	Степен 3	Степен 4
Лабораторни находки				
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 находки				
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)

*Степен 4 неутропения, продължаваща повече от 7 дни, се среща при 12,6% от пациентите в комбинираното рамо и при 5,0% от пациентите в рамото на паклитаксел.

Комбинирана употреба при карцином на пикочния мехур

Степен 3 и 4 нежелани събития МВДЦ (MVAC) срещу гемцитабин плюс цисплатин				
	Брой (%) пациенти			
	Рамо на МВДЦ (MVAC) (метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин) (N=196)		Рамо на гемцитабин плюс цисплатин (N=200)	
	Степен 3	Степен 4	Степен 3	Степен 4
Лабораторни находки				
Анемия	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Тромбоцитопения	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Нелабораторни находки				
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 карцином на яйчника



Степен 3 и 4 нежелани събития карбоплатин срещу гемцитабин плюс карбоплатин				
	Брой (%) пациенти			
	Рамо на карбоплатин (N=174)		Рамо на гемцитабин плюс карбоплатин (N=175)	
	Степен 3	Степен 4	Степен 3	Степен 4
Лабораторни находки				
Анемия	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Неутропения	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Тромбоцитопения	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Левкопения	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Нелабораторни находки				
Хеморагия	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)

Сензорна невропатия също е по-честа в комбинираното рамо, отколкото при карбоплатин, приложен самостоятелно.

4.9 Предозиране

Няма антидот при предозиране на гемцитабин. Дози от порядъка на 5700 mg/m² са прилагани като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на всеки две седмици с клинично допустима токсичност. В случай на подозрение за предозиране кръвната картина на пациента трябва да бъдат мониторирана и той трябва да получи поддържаща терапия, ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: пирамидинов аналог АТС код: L01BC05

Цитотоксична активност в клетъчни култури

При експериментални изследвания върху различни култури от миши и човешки туморни клетки гемцитабин показва значителни цитотоксични ефекти. Неговото действие е фазово-специфично, така че гемцитабин убива преди всичко клетките в процес на ДНК синтез (S-фаза) и при определени условия блокира развитието на клетките през G1/S фазовата граница. Цитотоксичният ефект на гемцитабин *in vitro* зависи както от концентрацията, така и от времето.

Антитуморна активност в предклинични модели

При експериментални туморни модели върху животни антитуморната активност на гемцитабин зависи от схемата на прилагане. Когато гемцитабин се прилага ежедневно, се наблюдава висока смъртност сред животните, но с минимална антитуморна активност. Ако, обаче гемцитабин се дава на всеки трети или четвърти ден, той може да се прилага в нелетални дози със съществена антитуморна активност срещу широк спектър тумори при мишки.

Механизъм на действие

Клетъчен метаболизъм и механизми на действие: Гемцитабин (dFdC), който е пиримидинов антиметаболит, се метаболизира вътреклетъчно от нуклеозид киназата до активни дифосфат (dFdCDP) и трифосфат (dFdCTP) нуклеозиди. Цитотоксичният ефект на гемцитабин се дължи на



инхибиране на ДНК синтеза чрез два механизма на действие чрез dFdCDP и dFdCTP. Първо dFdCDP подтиска рибонуклеотид редуктазата, която е единствено отговорна за катализиране на реакциите, които образуват дезоксинуклеозид трифосфатите (dCTP) за ДНК синтезата. Инхибирането на този ензим от dFdCDP намалява концентрацията на дезоксинуклеозидите изобщо и в частност тази на dCTP. Второ, dFdCTP се конкурира с dCTP за включване в ДНК (самопотенциране).

По същия начин, малко количество гемцитабин може също да се включи в РНК. Така, намалената вътреклетъчна концентрация на dCTP потенцира включването на dFdCTP в ДНК. ДНК полимеразата епсилон е неспособна да отстрани гемцитабин и да възстанови растящата ДНК веригите. След като гемцитабин се включва в ДНК, един допълнителен нуклеотид се добавя към растящите ДНК вериги. След това допълнение по същество настъпва пълно инхибиране на по-нататъшния ДНК синтез (имитира завършване на веригата). След инкорпорирането в ДНК гемцитабин изглежда индуцира процес на програмирана клетъчна смърт, известен като апоптоза.

Клинични данни

Карцином на пикочния мехур

Рандомизирано проучване фаза III при 405 пациенти с авансирал или метастатичен уротелиален преходно-клетъчен карцином сочи, че няма разлики между двете терапевтични рамена, гемцитабин/цисплатин срещу метотрексат/ винбластин/ адриаамин/цисплатин (MVAC), от гледна точка на медиана на преживяемост (съответно 12,8 и 14,8 месеца, $p=0,547$), време до прогресия на заболяването (съответно 7,4 и 7,6 месеца, $p=0,842$) и степен на повлияване (съответно 49,4% и 45,7%, $p=0,512$). Все пак, комбинацията на гемцитабин и цисплатин има подобър профил на безопасност, отколкото MVAC.

Карцином на панкреаса

В рандомизирано проучване фаза III при 126 пациенти с авансирал или метастатичен карцином на панкреаса, гемцитабин показва статистически значимо по-висока степен на клинична полза, отколкото 5-флуороурацил (съответно 23,8% и 4,8%, $p=0,0022$). Наблюдавано е също статистически значимо увеличение на времето до прогресия от 0,9 до 2,3 месеца (\log -rank $p<0,0002$) и статистически значимо увеличение на медианата на преживяемост от 4,4 до 5,7 месеца (\log -rank $p<0,0024$) при пациенти, лекувани с гемцитабин сравнение с пациентите, лекувани с 5-флуороурацил.

Недребноклетъчен белодробен карцином

В рандомизирано проучване фаза III при 522 пациенти с иноперабилен, локално авансирал или метастатичен НДКБДК, гемцитабин в комбинация с цисплатин показва статистически значимо по-висока степен на повлияване, отколкото цисплатин самостоятелно (съответно 31,0% и 12,0%, $p<0,0001$). Наблюдавано е статистически значимо удължаване на времето до прогресия от 3,7 до 5,6 месеца (\log -rank $p<0,0012$) и статистически значимо удължаване на медианата на преживяемост от 7,6 месеца до 9,1 месеца (\log -rank $p<0,004$) при пациенти, лекувани с гемцитабин/цисплатин сравнение с пациенти, лекувани с цисплатин.

В друго рандомизирано проучване фаза III при 135 пациенти с НДКБДК стадий IIIВ или IV, комбинация на гемцитабин и цисплатин сочи статистически значимо по-висока степен на повлияване, отколкото комбинация на цисплатин и етопозид (съответно 40,6% и 21,2%, $p=0,025$). Наблюдавано е статистически значимо удължаване на времето до прогресия от 4,3 до 6,9 месеца ($p=0,014$) при пациенти, лекувани с гемцитабин/цисплатин сравнение с пациенти, лекувани с етопозид/цисплатин.

В двете проучвания е установено, че поносимостта е подобна при двете рамена на лечение.

Карцином на яйчника

В рандомизирано проучване фаза III 356 пациенти с авансирал епителиален, рецидивирал карцином, който е рецидивирал поне 6 месеца след завършване на платина-базирана терапия са



рандомизирани на лечение с гемцитабин и карбоплатин (GCb), или карбоплатин (Cb). Наблюдавано е статистически значимо удължаване на времето до прогресия от 5,8 до 8,6 месеца (log-rank $p=0,0038$) при пациенти, лекувани с GCb сравнение с пациенти, лекувани с Cb. Различията в степента на повлияване 47,2% в GCb рамо срещу 30,9% в Cb рамо ($p=0,0016$) и медианата на преживяемост 18 месеца (GCb) срещу 17,3 (Cb) ($p=0,73$) са в полза на GCb рамото.

Карцином на гърдата

В рандомизирано проучване фаза III при 529 пациенти с иноперабилен, локално рецидивен или метастатичен карцином на гърдата, с рецидив след адювантна/неoadювантна химиотерапия, гемцитабин в комбинация с паклитаксел сочи статистически значимо удължаване на времето до документирана прогресия на заболяването от 3,98 до 6,14 месеца (log-rank $p=0,0002$) при пациенти, лекувани с гемцитабин/паклитаксел сравнение с пациенти, лекувани с паклитаксел. След 377 смъртни случая, общата преживяемост е 18,6 месеца срещу 15,8 месеца (log rank $p=0,0489$, HR 0,82) при пациенти, лекувани с гемцитабин/паклитаксел сравнение с пациенти, лекувани с паклитаксел и общата степен на повлияване е 41,4% и 26,2%, съответно ($p=0,0002$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на гемцитабин е изследвана при 353 пациенти в седем проучвания. 121 жени и 232 мъже на възраст от 29 до 79 години. От тези пациенти приблизително 45% имат недребноклетъчен белодробен карцином и 35% са диагностицирани с карцином на панкреаса. Представените фармакокинетични параметри са получени при дози, в диапазона от 500 до 2592 mg/m², които са прилагани като инфузии от 0,4 до 1,2 часа.

Максимални концентрации в плазмата (получени 5 минути след края на инфузията) са 3,2 до 45,5 µg/ml. Концентрацията в плазмата на основното съединение след прилагане на доза от 1000 mg/m²/30 минути са по-високи от 5 µg/ml за приблизително 30 минути след края на инфузията и по-високи от 0,4 µg/ml след още един час.

Разпределение

Обемът на разпределение в централния компартимент е 12,4 l/m² при жени и 17,5 l/m² при мъже (вариабилността между индивидите е 91,9 %). Обемът на разпределение в периферния компартимент е 47,4 l/m². Обемът на периферния компартимент не зависи от пола. Свързването с плазмените протеини се счита за незначително. Полуживот: варира от 42 до 94 минути в зависимост от възрастта и пола. При препоръчаната схема на прилагане елиминирането на гемцитабин трябва да бъде фактически завършено за 5 до 11 часа от началото на инфузията. Гемцитабин не кумулира, когато се прилага веднъж седмично.

Метаболизъм

Гемцитабин се метаболизира бързо от цитидин деаминазата в черния дроб, бъбреците, кръвта и другите тъкани. Вътреклетъчният метаболизъм на гемцитабин води до образуване на гемцитабин моно-, ди-итрифосфати (dFdCMP, dFdCDP и dFdCTP), от които dFdCDP и dFdCTP се считат за активни. Тези вътреклетъчни метаболити не се откриват в плазмата или в урината. Основният метаболит, 2'-дезокси - 2', 2'- дифлуороуридин (dFdU), е неактивен и се открива в плазмата и урината.

Екскреция

Системният клирънс варира от 29,2 l/hg/m² до 92,2 l/hg/m² в зависимост от пола и възрастта (вариабилността между индивидите е 52,2%). Клирънсът при жени е приблизително 25% по-нисък от стойностите при мъже. Макар и бърз, клирънсът както при мъже, така и при жени, показва понижаване с възрастта. При препоръчаната доза гемцитабин от 1000 mg/m², прилагана като инфузия в продължение на 30 минути, по-ниските стойности на клирънса при жени и мъже не налагат намаляване на дозата гемцитабин.

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



клирънс е 2 до 7 l/h/m².

През седмицата, последваща приложението, 92 до 98% от дозата на приложението гемцитабин се възстановява, 99% в урината, главно под формата на dFdU, и 1% от дозата се екскретира с изпражненията.

Фармакокинетика на dFdCTP

Този метаболит може да бъде намерен в мононуклеарните клетки на периферната кръв и следващата информация се отнася за тези клетки. Вътреклетъчните концентрации нарастват пропорционално на дозата гемцитабин от 35–350 mg/m²/30 минути, които дават концентрации в стационарно състояние от 0,4 – 5 µg/ml. При концентрации на гемцитабин в плазмата над 5 µg/ml, стойностите на dFdCTP не нарастват, което предполага, че образуването му в тези клетки е достигнало насищане.

Терминален полуживот на елиминиране: 0,7 до 12 часа.

Фармакокинетика на dFdU

Максимални концентрации в плазмата (3-15 минути след края на 30-минутна инфузия, 1000 mg/m²): 28-52 µg/ml. Най-ниска концентрация след еднократно приложение на седмица: 0,07-1,12 µg/ml, без видимо кумулиране.

Трифазовата крива на концентрация в плазмата/време/среден терминален полуживот – 65 часа (диапазон 33-84 часа).

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

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

Среден обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}): 150 l/m² (диапазон 96 –228 l/m²).

Тъканна токсичност: екстензивна.

Среден апарентен клирънс: 2,5 l/hr/m² (диапазон 1-4 l/hr/m²).

Уринарна екскреция: изцяло.

Комбинирана терапия гемцитабин и паклитаксел

Комбинираната терапия не променя фармакокинетиката нито на гемцитабин, нито на паклитаксел.

Комбинирана терапия гемцитабин и карбоплатин

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

Бъбречно увреждане

Лека до умерена бъбречна недостатъчност (скорост на гломерулна филтрация (GFR) от 30 ml/min до 80 ml/min) няма постоянен, значим ефект върху фармакокинетиката на гемцитабин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При експериментални проучвания с многократно прилагане в продължение на 6 месеца при мишки и кучета, основната находка е подтискане на хемопоезата, зависима от схемата на прилагане и от дозата, което е обратимо.

Гемцитабин е мутагенен в *in vitro* тест за мутации и в *in vivo* костно-мозъчен микронуклеарен тест. Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на карциногенния потенциал.

В проучвания върху фертилитета, гемцитабин причинява обратима хипосперматогенеза при мъжки мишки. Не е открит ефект върху женския фертилитет.

Оценката на експериментални проучвания при животни показва репродуктивна токсичност, напр., вродени дефекти и други ефекти върху развитието на ембриона или фетуса, хода на бременността или пер-и постнаталното развитие.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (Е421)

Натриев ацетат

Хлороводородна киселина (за корекция на рН-стойността)

Натриев хидроксид (за корекция на рН-стойността)

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони преди разтваряне: 2 години.

След разтваряне: Доказана е химична и физична стабилност за период от 24 часа при 25° С. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да е повече от 24 часа при температура 25° С.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт вижте точка 6.3

6.5 Данни за опаковката

Флакон от прозрачно стъкло тип 1 с обем от 10 ml, затворен с гумена запушалка от бромбутилов каучук, обкaten с капачка, съдържащ гемцитабин прах (200 mg), в опаковка от 1, 5, 10 и 20 бр.

Флакон от прозрачно стъкло тип 1 с обем от 50 ml, затворен с гумена запушалка от бромбутилов каучук, обкaten с капачка, съдържащ гемцитабин прах (1000 mg), в опаковка от 1, 5, 10 и 20 бр.

Флакон от прозрачно стъкло тип 1 с обем от 100 ml, затворен с гумена запушалка от бромбутилов каучук, обкaten с капачка, съдържащ гемцитабин прах (2000 mg), в опаковка от 1, 5, 10 и 20 бр.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Гемцитабин е цитотоксичен лекарствен продукт.

Работа

Когато се приготвя и изхвърля разтвора за инфузия, трябва да се спазват обичайните предпазни мерки за безопасност при работа с цитостатици. Работата с инфузионният разтвор трябва да се извършва в безопасен бокс и трябва да се използва предпазно облекло и ръкавици. Ако няма безопасен бокс, трябва да се използват допълнително маска и предпазни очила. Ако продуктът влезне в контакт с очите, това може да предизвика сериозно дразнене. Очите трябва се изплакнат незабавно и грижливо с вода. Ако дразненето продължи, е необходима консултация с лекар. Ако разтворът попадне върху кожата, измийте мястото старателно с вода.

Инструкции за разтваряне (и последващо разреждане, ако е приложимо)

Единственият разрешен разтворител за разтваряне на гемцитабин прах е инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Съвместимостта на гемцитабин с други лекарствени продукти не е проучена, поради което не се



препоръчва смесване на гемцитабин с други продукти при разтваряне и разреждане.

Приготвяне на разтвори с концентрации, по-големи от 38 mg/ml може да доведе до непълно разтваряне и трябва да се избягва.

За разтваряне прибавете бавно подходящ обем от стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) съгласно представеното в таблицата по-долу и разклатете добре до пълно разтваряне.

Съдържание във флакона	Обем от 9 mg/ml (0.9%) разтвор на натриев хлорид за инжекции за разтваряне	Общ обем след разтваряне	Крайна концентрация на гемцитабин в разтвора
200 mg	5 ml	0,26 ml	38 mg/ml
1000 mg	25 ml	1,3 ml	38 mg/ml
2000 mg	50 ml	2,6 ml	38 mg/ml

Може да се направи допълнително разреждане със стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Преди употреба лекарствените продукти за парентерална употреба трябва да се огледат внимателно за видими частици и промяна в цвета.

Както при всички цитотоксични продукти необходимо е внимание при работа с гемцитабин. Всеки неизползван продукт или отпадъчни материали от него трябва да се унищожават съгласно националните изисквания и разпоредбите за опазване на околната среда.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MYLAN S.A.S, 117 allée des Parcs – 69800 SAINT-PRIEST, Франция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090268

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

04.06.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2009

