

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Налиан 200 mg прах за инфузионен разтвор
Налиан 1000 mg прах за инфузионен разтвор

Nallian 200 mg powder for solution for infusion
Nallian 1000 mg 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

Гемцитабин е показан за лечение на локално авансирал или метастазирал рак на пикочния мехур, в комбинация с цисплатин.

Гемцитабин е показан за лечение на локално авансирал или метастазирал аденокарцином на панкреаса

Гемцитабин, в комбинация с цисплатин е показан като терапия от първа линия при пациенти с локално авансирал или метастазирал недребноклетъчен белодробен карцином. Може да се мисли за монотерапия с гемцитабин при пациенти в старческа възраст или пациенти с общо състояние 2

ИЗПЪЛНИТЕЛНИ ИДИОГРАФИ
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 26080131
Разрешение № 9421 / 13. 04. 2010
Сдобрене №

Гемцитабин е показан за лечение на пациенти с локално авансирал или метастазирал епителиален рак на яйчниците, в комбинация с карбоплатин при пациенти с рецидив след поне 6-месечен период без заболяване след първа линия терапия на основата на платина.

Гемцитабин, в комбинация с паклитаксел е показан за лечение на пациенти с неподлежащ на резекция локално рецидивиращ или метастазирал рак на гърдата, които имат рецидив след адювантна/неoadювантна химиотерапия. Предшестващата химиотерапия трябва да е включвала антрациклин, освен в случаите, когато има клинични противопоказания.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Препоръчителна дозировка

Карцином на пикочния мехур

Комбинирана употреба:

Препоръчаната доза гемцитабин е $1\,000\text{ mg/m}^2$, приложен под формата на 30-минутна инфузия. Дозата трябва да се приложи на 1^{ви}, 8^{ми} и 15^{ти} ден от всеки 28-дневен цикъл в комбинация с цисплатин. Цисплатин се прилага в препоръчвана доза от 70 mg/m^2 на 1^{ви} ден след гемцитабин или 2^{ри} ден от всеки 28-дневен цикъл. След това този 4-седмичен цикъл се повтаря последователно. В зависимост от степента на токсичност, която се наблюдава при пациента, дозата може да бъде понижена между терапевтичните цикли или в рамките на настоящия цикъл.

Карцином на панкреаса:

Препоръчаната доза гемцитабин е $1\,000\text{ mg/m}^2$, приложен под формата на 30-минутна интравенозна инфузия. Това трябва да се повтаря веднъж седмично до 7 седмици, последвано от една седмица почивка. Последващите цикли трябва да се състоят от инжекции веднъж седмично за период от три последователни седмици от всеки 4 седмици. 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

Монотерапия:

Препоръчаната доза на гемцитабин е $1\,000\text{ mg/m}^2$, приложен под формата на 30 минутна интравенозна инфузия. Тя трябва да се повтаря веднъж седмично в продължение на три седмици и да се последва от една седмица почивка. След това този четири-седмичен цикъл се повтаря. Дозата се може да се намали между терапевтичните цикли или в рамките на настоящия цикъл в зависимост от степента на токсичност при пациента.

Комбинирана терапия:

Препоръчителната доза гемцитабин е $1\,250\text{ mg/m}^2$ телесна повърхност, приложена под формата на 30-минутна интравенозна инфузия, на 1^{ви} и 8^{ми} ден от терапевтичния цикъл (21 дни). В зависимост от степента на токсичност, наблюдавана при пациента, дозата може да бъде понижена между терапевтичните цикли или в рамките на настоящия цикъл. Цисплатин се използва в дози между $75\text{-}100\text{ mg/m}^2$ веднъж на всеки 3 седмици.

Карцином на гърдата

Комбинирана терапия

Гемцитабин в комбинация с паклитаксел се препоръчва, като се използва паклитаксел (175 mg/m^2), приложен като интравенозна инфузия в продължение на около 3 часа на 1^{вия} ден, следван от гемцитабин ($1\,250 \text{ mg/m}^2$) като 30-минутна интравенозна инфузия на 1^{вия} и 8^{мия} ден от всеки 21-дневен цикъл. В зависимост от степента на токсичност, наблюдавана при пациента, дозата може да бъде понижена между терапевтичните цикли или в рамките на настоящия цикъл. Преди започването на комбинацията гемцитабин + паклитаксел, пациентите трябва да имат абсолютен брой гранулоцити поне $1,500 (x 10^6/l)$.

Овариален карцином

Комбинирана терапия

Гемцитабин в комбинация с карбоплатин се препоръчва като се прилага гемцитабин $1\,000 \text{ mg/m}^2$ на 1^{ви} и 8^{ми} ден от всеки 21-дневен цикъл под формата на 30-минутна интравенозна инфузия. След гемцитабин, на 1^{вия} ден се прилага карбоплатин, съгласно целевата площ под кривата концентрация - време (AUC) 4 mg/ml min . В зависимост от степента на токсичност, наблюдавана при пациента, дозата може да бъде понижена между терапевтичните цикли или в рамките на настоящия цикъл.

Наблюдаване за токсичност и промяна на дозата поради токсичност

Промяна на дозата поради нехематологична токсичност

Трябва да се правят периодичен преглед и контрол на бъбречната и чернодробната функция за откриване на нехематологична токсичност. Може да се направи намаляване на дозата при всеки цикъл или в рамките на един цикъл въз основа на степента на токсичност от страна на пациента. Като цяло, при тежка (степен 3 или 4), нехематологична токсичност, с изключение на гадене/повръщане, терапията с гемцитабин трябва да се отмени или намали в зависимост от преценката на лекуващия лекар. Прилагането на дозите трябва да се отмени, докато токсичността отшуми по мнението на лекаря.

За корекция на дозата на цисплатин, карбоплатин и паклитаксел при комбинирана терапия, моля вижте съответната Кратка характеристика на продукта.

Промяна на дозата поради хематологична токсичност

Започване на цикъл

При всички показания, пациентът трябва да бъде проследяван преди всяка доза за брой на тромбоцитите и гранулоцитите. Пациентите трябва да имат абсолютен брой гранулоцити най-малко $1500 (x 10^6/l)$ и тромбоцити $100\,000 (x 10^6/l)$ преди започване на цикъла.

В рамките на цикъла

Промяна на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла трябва да се извършва в съответствие със следните таблици:

Промяна на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла в случаите с карцином на пикочния мехур, недребноклетъчен карцином на белия дроб и карцином на панкреаса, прилаган като монотерапия или в комбинация с цисплатин		
Абсолютен брой на гранулоцитите ($x10^6/l$)	Брой на тромбоцитите ($x 10^6/l$)	Процент на стандартната доза Налиан (%)
> 1 000 и	> 100 000	100
500 – 1 000 или	50 000– 100 000	75
< 500 или	< 50 000	Пропускане на дозата *

* Пропуснатото лечение няма да се възобнови в рамките на цикъла преди абсолютният брой гранулоцити да достигне поне $500 (x10^6/l)$ и броят на тромбоцитите да достигне $50\,000 (x10^6/l)$.

Промяна на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла при пациенти с карцином на гърдата, прилаган в комбинация с паклитаксел		
Абсолютен брой на	Брой на тромбоцитите	Процент на стандартната

гранулоцитите ($\times 10^6/l$)	($\times 10^6/l$)	доза Налиан (%)
$\geq 1\ 200$ и	$> 75\ 000$	100
$1\ 000 - < 1\ 200$ или	$50\ 000 - 75\ 000$	75
$700 - < 1\ 000$ и	$\geq 50\ 000$	50
< 700 или	$< 50\ 000$	Пропускане на дозата *

* Пропуснатото лечение няма да се възобновява в рамките на цикъла. Лечението ще започне на 1^{вия} ден от следващия цикъл, когато абсолютният брой гранулоцити да достигне поне $1\ 500$ ($\times 10^6/l$) и броят на тромбоцитите да достигне $100\ 000$ ($\times 10^6/l$)

Промяна на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла при овариален карцином, прилаган в комбинация с карбоплатин		
Абсолютен брой на гранулоцитите ($\times 10^6/l$)	Брой на тромбоцитите ($\times 10^6/l$)	Процент на стандартната доза Налиан (%)
$\geq 1\ 500$ и	$\geq 100\ 000$	100
$1\ 000 - < 1\ 500$ или	$75\ 000 - 100\ 000$	50
$< 1\ 000$ или	$< 75\ 000$	Пропускане на дозата *

* Пропуснатото лечение няма да се възобновява в рамките на цикъла. Лечението ще започне на 1^{вия} ден от следващия цикъл, когато абсолютният брой гранулоцити да достигне поне $1\ 500$ ($\times 10^6/l$) и броят на тромбоцитите да достигне $100\ 000$ ($\times 10^6/l$).

Промяна на дозата поради хематологична токсичност през следващите цикли, при всички показания. Дозата на гемцитабин трябва да се намали на 75% от първоначалната доза при започване на цикъла в случай на следните хематологични токсични ефекти:

- абсолютен брой неутрофили $< 5\ 000 \times 10^6/l$ за период от над 5 дни
- абсолютен брой неутрофили $< 100 \times 10^6/l$ за период от над 3 дни
- фебрилна неутропения
- тромбоцити $< 25\ 000 \times 10^6/l$
- Отлагане на цикъл с повече от една седмица поради токсичност.

Начин на приложение

Nallian се понася добре по време на инфузията и може да се прилага амбулаторно. Ако се получи екстравазация, по принцип инфузията трябва да бъде преустановена незабавно и да започне отново в друг кръвоносен съд. Пациентът трябва да се проследява внимателно след прилагането.

За указания за разтварянето вижте точка 6.6

Специални популации

Пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функция:

Гемцитабин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност, тъй като няма достатъчно данни от клинични изпитвания, които да позволят да се направят ясни препоръки за дозата при тези популации пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

Гемцитабин се понася добре от пациенти на възраст над 65 години. Няма данни, които да предполагат необходимост от коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст, различни от тези, които се препоръчват за всички пациенти (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация (< 18 години)

Поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността, гемцитабин не се препоръчва за употреба при деца под 18 години.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Хематологична токсичност

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

Пациентите, получаващи гемцитабин, трябва да се проследяват преди всяка доза за брой на тромбоцити, левкоцити и гранулоцити. Трябва да се помисли за прекратяване или промяна на терапията, когато се открие предизвикано от лекарството потискане на костния мозък (вж. точка 4.2). Обаче миелосупресията е краткотрайна, като обикновено не води до намаляване на дозата и рядко води до спиране на терапията.

Периферната кръвна картина може да продължи да се влошава след спиране на приложението на гемцитабин. При пациенти с нарушена функция на костния мозък, лечението трябва да започне с повишено внимание. Както и при други цитотоксични терапии, трябва да се има предвид рискът от кумулативна костно-мозъчна супресия, когато лечението с гемцитабин се прилага заедно с друга химиотерапия.

Чернодробна недостатъчност

Приложението на гемцитабин при пациенти с съпътстващи чернодробни метастази или анамнеза за по-рано съществуващи хепатит, алкохолизъм или чернодробна цироза може да доведе до екзацербация на подлежащата чернодробна недостатъчност.

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

Гемцитабин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробна недостатъчност или с нарушена бъбречна функция, тъй като няма достатъчно информация от клинични проучвания, която да позволява да се направи ясна препоръка за дозата при тази група пациенти (вж. точка 4.2).

Едновременно провеждана лъчетерапия

Едновременно провеждана лъчетерапия (приложена заедно или ≤ 7 -дневен интервал): Има съобщения за токсичност (вж. точка 4.5 за детайли и препоръки за употреба).

Живи ваксини

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

Сърдечно-съдови нарушения

Поради риск от сърдечни и/или съдови нарушения при употребата на гемцитабин, трябва да се обърне специално внимание при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдови инциденти.

Белодробни нарушения:

Съобщава се за белодробни ефекти, понякога тежки (като белодробен оток, интерстициален пневмонит или остър респираторен дистрес синдром при възрастни) във връзка с лечение с гемцитабин. Етиологията на тези ефекти е неизвестна. В случай, че настъпят такива ефекти

трябва да се помисли за преустановяване на лечението с гемцитабин. Ранното приложение на поддържащо лечение може да спомогне за облекчаване на състоянието.

Бъбречни

нарушения

Рядко се съобщава за клинични резултати, съответстващи на хемолитичен уремичен синдром при пациенти, получаващи гемцитабин (вж. точка 4.8). Гемцитабин трябва да се спре при първите признаци на данни за микроангиопатична хемолитична анемия, като бързо спадане на хемоглобин със съпътстваща тромбоцитопения, покачване на серумния билирубин, серумния креатинин, азот в кръвната урея или LDH. Бъбречната недостатъчност може да не е обратима след прекратяване на терапията и може да е необходима диализа.

Фертилитет

При проучвания върху фертилитета гемцитабин причинява хипосперматогенеза при мъжки мишки (вж. 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 се търсят допълнителни консултации във връзка с криоконсервиране на сперма преди началото на лечението поради възможността от инфертилитет, дължащ се на лечението с гемцитабин (вж. точка 4.6).

Натрий

Nallian 200 mg съдържа 3,5 mg (<1 mmol) натрий на флакон. Това трябва да се вземе под внимание при пациенти с контролирано съдържание на натрий в диетата.

Nallian 1000 mg съдържа 17,5 mg (<1 mmol) натрий на флакон. Това трябва да се вземе под внимание при пациенти с контролирано съдържание на натрий в диетата.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са проведени специфични проучвания за взаимодействия (вж. точка 5.2)

Лъчетерапия:

Едновременна лъчетерапия (прилагана едновременно или на 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, техниката за планиране на радиотерапията, целевата тъкан и целевия обем. В предклинични и клинични изпитвания гемцитабин е показал, че притежава радиосенсибилизираща активност. В единично клинично изпитване, при което на пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб са прилагани дози гемцитабин $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ за срок до 6 последователни седмици едновременно с торакална радиотерапия, се наблюдава значителна 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 = $4\ 795\ \text{cm}^3$). Последващите проучвания показват, че е уместно гемцитабин да се прилага в по-ниски дози при едновременно приложение на радиотерапия с предвидима токсичност, като например проучване във фаза II при недребноклетъчен карцином на белия дроб, където е проведена торакална радиотерапия в доза $66\ \text{Gy}$ едновременно с приложение на гемцитабин ($600\ \text{mg}/\text{m}^2$ четири пъти) и цисплатин ($80\ \text{mg}/\text{m}^2$, 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 при всички видове тумори.

Неедновременна лъчетерапия (прилагана на интервал > 7 дни):

Анализът на данните не показва завишена токсичност при прилагане на гемцитабин на интервал по-голям от седем дни преди или след лъчетерапията, различна от така наречения "radiation recall" (припомняне на облъчването). Данните предполагат, че лечението с гемцитабин може да бъде започнато след отшумяване на острите ефекти от лъчетерапията или най-малко една седмица след нея.

Съобщава се за лъчево увреждане на целевите тъкани (напр.езофагит, колит и пневмонит),във връзка както с едновременната, така и с неедновременната употреба на гемцитабин.

Други

Не се препоръчват ваксина срещу жълта треска и други живи атенюирани ваксини поради риск от системно, възможно фатално заболяване. особено при имуносупресирани поради пациенти.

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

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, се съобщава, че гемцитабин предизвиква лека до умерена сънливост, особено в съчетание с консумация на алкохол. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират или работят с машини, докато не се установи, че не стават сънливи.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с терапията с гемцитабин включват: гадене, със или без повръщане, повишени чернодробни трансаминази (AST/ALT) и алкална фосфатаза, съобщавани при приблизително 60% от пациентите; протеинурия и хематурия, съобщавани при приблизително 50% от пациентите, диспнея съобщавана при 10-40% от пациентите (най-често при пациенти с рак на белия дроб); алергични кожни обриви се получават при приблизително 25% от пациентите и са свързани със сърбеж в 10% от пациентите.

Честотата и тежестта на нежеланите реакции се влияят от дозата, скоростта на инфузия и интервалите между отделните дози (вж. точка 4.4). Доза-ограничаващите нежелани лекарствени реакции са намаляване на броя на тромбоцитите, левкоцитите и гранулоцитите (вж. точка 4.2).

Данни от клинични изпитвания.

Честотите могат да се дефинират като: 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 ($< 1/10\ 000$),

Следващата таблица представя обзор на нежеланите реакции и честотата им въз основа на клинични изпитвания. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системно-органна класификация	Групиране по честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Левкопения, неутропения (Степен 3 = 19,3 %; Степен 4 = 6 %). <p>Костно-мозъчната супресия обикновено е лека до умерена и засяга главно броя на гранулоцитите (вж. 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"> ▪ Анафилактични реакции
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"> ▪ Миокарден инфаркт
Съдови нарушения	<p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Хипотония
Респираторни, 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"> ▪ интерстициален пневмонит (вж. точка 4.4) ▪ Бронхоспазъм – обикновено лек, но може да изисква парентерално лечение
Стомашно-чревни нарушения	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Гадене ▪ Повръщане <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Диария ▪ Стоматит и разраняване на устата ▪ Запек
Хепато-билиарни нарушения	<p>Много чести</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Завишени чернодробни трансаминази (AST и ALT) и алкална фосфатаза <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Завишен билирубин <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Завишена гамаглутамил трансфераза (GGT)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Алергични кожни обриви, често съпроводени със сърбеж ▪ Алопеция <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Сърбеж ▪ Изпотяване <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Разраняване ▪ Образуване на мехури ▪ Излющване <p>Много редки</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Тежки кожни реакции, включващи десквамация и булозни кожни обриви
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Болки в гърба ▪ Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Хематурия ▪ Лекостепенна протеинурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Грипоподобни симптоми - най-честите симптоми са висока температура, главоболие, студени тръпки, миалгия, астения и липса на апетит. Освен това има съобщения за кашлица, хрема, неразположение, повишено изпотяване и безсъние. ▪ Оток/периферен оток, включително оток на лицето. Отокът обикновено е обратим след спиране на терапията <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Висока температура ▪ Астения ▪ Студени тръпки <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Реакция на мястото на инжектиране, основно леко изразена
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Радиационна токсичност (вж. точка 4.5)

Постмаркетингово наблюдение (спонтанни съобщения) с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни)

Нарушения на нервната система

Мозъчно-съдов инцидент

Сърдечни нарушения

Аритмии, предимно суправентрикуларни по характер

Сърдечна недостатъчност

Съдови нарушения

Клинични признаци на периферен васкулит и гангрена

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Белодробен оток

Респираторен дистрес синдром при възрастни (вж. точка 4.4)

Стомашно-чревни нарушения

Исхемичен колит

Хепато-билиарни нарушения

Сериозна хепатотоксичност, включително чернодробна недостатъчност и смърт

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)

Хемолитичен уремичен синдром (вж. точка 4.4)

Наранявания, отравяния и усложнения при интервенции

"Radiation recall" (припомняне за облъчването)

Комбинирана употреба при рак на гърдата

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.

Нежелани реакции Степен 3 и 4				
Паклитаксел спрямо гемцитабин плюс паклитаксел				
	Брой (%) пациенти			
	Рамо с паклитаксел (N=259)		Рамо с гемцитабин плюс паклитаксел (N=262)	
	Степен 3	Степен 4	Степен 3	Степен 4
Лабораторни				
Анемия	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Тромбоцитопения	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Неутропения	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Нелабораторни				

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 групата на комбинирано лечение и 5.0% от пациентите в рамото с паклитаксел

Комбинирана употреба при рак на пикочния мехур

Нежелани реакции Степен 3 и 4 MVAC спрямо гемцитабин плюс цисплатин				
	Брой (%) пациенти			
	Рамо с MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин) (N=196)		Рамо с гемцитабин плюс цисплатин (N=200)	
	Степен 3	Степен 4	Степен 3	Степен 4
Лабораторни				
Анемия	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Тромбоцитопения	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Нелабораторни				
Гадене и повръщане	37 (19)	3 (2)	44(22)	0 (0)
Диария	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Инфекция	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Стоматит	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Комбинирана употреба при овариален рак

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

Сензорната невропатия също се среща по-често в рамото с комбинирана терапия отколкото при едно средство карбоплатин

Не е известен антидот при предозирание на гемцитабин. Дози до 5 700 mg/m² са прилагани на всеки две седмици под формата на 30-минутни интравенозни инфузии с клинично поносима токсичност. В случай на предполагаемо предозирание трябва да се проследява броя на кръвните клетки на пациента и при необходимост да се започне поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: пиримидинов аналог, АТС код: L01BC05

Цитотоксична активност при клетъчни култури:

Гемцитабин проявява съществен цитотоксичен ефект при голям брой миши и човешки туморни клетки. 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 развитието на клетките, които се намират на границата на G1 и S-фазата. *In vitro*, цитотоксичната активност на гемцитабин зависи и от концентрацията, и от времето.

Антитуморна активност в предклинични модели:

В туморни модели при животни, антитуморната активност на гемцитабин зависи от режима на приложение. При ежедневно приложение на гемцитабин се наблюдава висока смъртност сред животните, но минимална антитуморна активност. Ако, обаче, гемцитабин се дава на всеки трети или четвърти ден, той може да се прилага в нелетални дози със значителна антитуморна активност срещу широк спектър миши тумори..

Механизъм на действие

Клетъчен метаболизъм и механизъм на действие: Гемцитабин (dFdC), който е пиримидинов антиметаболит, се метаболизира вътреклетъчно от нуклеозидна киназа до активни дифосфатнуклеозиди (dFdCDP) и трифосфат (dFdCTP) нуклеозиди. Цитотоксичното действие на гемцитабин вероятно се основава на инхибиране синтеза на ДНК посредством два механизма на действие 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.

Клинични данни

Рак на пикочния мехур

Рандомизирано изпитване фаза III с 405 пациенти с авансирал или метастазирал уротелиален преходен клетъчен карцином не показва разлика между двете рамена на лечение, гемцитабин/цисплатин в сравнение с метотрексат/винбластин /адриамицин/цисплатин (MVAC), по отношение на средната преживяемост (12,8 и 14,8 месеца, съответно $p = 0,547$), времето до прогресиране на заболяването (7,4 и 7,6 месеца съответно, $p = 0,842$) и процента на повлияване (49,4% и 45,7% съответно, $p = 0,512$). Обаче, комбинацията от гемцитабин и цисплатин има по-добър профил на токсичност от MVAC.

Рак на панкреаса

В рандомизирано изпитване фаза III на 126 пациенти с авансирал или метастазирал рак на панкреаса, гемцитабин показва статистически значима по-висока степен на клинична полза от 5-флуороурацил (23,8% и 4,8% съответно, $p = 0,0022$). Също така е наблюдавано статистически значимо удължаване на времето до прогресиране от 0,9 до 2,3 месеца (логаритмичен-рангов критерий $p < 0,0002$) и статистически значимо удължаване на средната преживяемост от 4,4 до 5,7 месеца (логаритмичен-рангов критерий $p < 0,0024$) при пациенти, лекувани с гемцитабин в сравнение с пациентите, лекувани с 5-флуороурацил.

Недребноклетъчен карцином на белия дроб

В рандомизирано изпитване фаза III на 522 пациенти с неоперабилен, локално авансирал или метастазирал недребноклетъчен карцином на белия дроб гемцитабин в комбинация с цисплатин показва статистически значимо по-висока степен на повлияване от цисплатин самостоятелно (31,0% и 12,0%, съответно, $p < 0,0001$). Статистически значимо удължаване на времето до прогресиране, от 3,7 до 5,6 месеца (логаритмичен-рангов критерий $p < 0,0012$) и статистически значимо удължаване на средната преживяемост от 7,6 месеца до 9,1 месеца (логаритмичен-рангов критерий $p < 0,004$) е наблюдавано при пациенти, лекувани с гемцитабин/ цисплатин в сравнение с пациентите, лекувани с цисплатин. В друго рандомизирано изпитване фаза III на 135 пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб в стадий IIIВ или IV, комбинацията от гемцитабин и цисплатин показва статистически значимо по-висока степен на повлияване от комбинацията цисплатин и етопозид (40,6% и 21,2% съответно, $p = 0,025$). Наблюдавано е статистически значимо удължаване на времето до прогресиране, от 4,3 до 6,9 месеца ($p = 0,014$) при пациенти, лекувани с гемцитабин/цисплатин в сравнение с пациентите, лекувани с етопозид/цисплатин. И в двете проучвания е установено, че поносимостта е била сходна в двете терапевтични рамена.

Овариален карцином

В рандомизирано проучване фаза III, 356 пациенти с напреднал епителиален овариален карцином, които са имали рецидив поне 6 месеца след завършване на платина-базирана терапия са рандомизирани за лечение с гемцитабин и карбоплатин (GCb), или карбоплатин (Cb). Статистически значимо удължаване на времето до прогресиране на заболяването, от 5,8 до 8,6 месеца (логаритмичен-рангов критерий $p = 0,0038$) е наблюдавано при пациенти, лекувани с GCb в сравнение с пациентите, лекувани с Cb. Различията в процента на повлияване 47,2% в групата на GCb в сравнение с 30,9% в групата на Cb ($p = 0,0016$) и средната преживяемост 18 месеца (GCb) спрямо 17,3 (Cb) ($p = 0,73$) са в полза на рамото с GCb.

Рак на гърдата

В рандомизирано проучване фаза III на 529 пациенти с неоперабилен локално рецидивирал или метастазирал рак на гърдата, с рецидив след адювантна/неoadювантна химиотерапия, гемцитабин в комбинация с паклитаксел показва статистически значимо удължаване на времето до документирано прогресиране на заболяването от 3,98 на 6,14 месеца (логаритмичен рангов критерий $p = 0,0002$) при пациенти, лекувани с гемцитабин/паклитаксел, в сравнение с пациентите, лекувани с паклитаксел. След 377 смъртни случая, общата преживяемост е 18,6 месеца спрямо 15,8 месеца (логаритмичен рангов критерий $p = 0,0489$, HR 0,82) при пациенти, лекувани с гемцитабин/паклитаксел в сравнение с пациентите, лекувани с паклитаксел и общият процент на повлияване е 41,4% и 26,2% съответно ($P = 0,0002$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на гемцитабин е изследвана в седем проучвания, при 353 пациенти: 121 жени и 232 мъже на възраст между 29 и 79 години. От тези пациенти, приблизително 45% са с недребноклетъчен карцином на белия дроб, а 35% са с 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. Плазмените концентрации на изходното съединение след доза от 1000 mg/m²/30-минути са по-големи от 5 µg/ml за около 30 минути след края на инфузията, и по-големи от 0,4 µg/ml в продължение на още един час.

Разпределение

Обемът на разпределение в централната част е 12,4 l/m² при жените и 17,5 l/m² при мъжете (интериндивидуалната вариабилност е 91,9%). Обемът на разпределение в периферната част е 47,4 l/m². Обемът на разпределение в периферната част не показва зависимост от пола.

Свързването с плазмените протеини се смята за незначително.

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.

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.

Екскреция

Системният клирънс варира от 29,2 l/ч/m² до 92,2 l/ч/m² в зависимост от пола и възрастта (интериндивидуалната вариабилност е 52,2%). Клирънса при жените е с приблизително 25% по-нисък в сравнение със стойностите при мъже. Въпреки, че е бърз, клирънсът както при мъжете, така и при жените изглежда намалява с възрастта. За препоръчваната доза гемцитабин 1 000 mg/m² приложена под формата на 30 минутна инфузия, по-ниските стойности на креатининовия клирънс не трябва да водят до понижаване на дозата на гемцитабин.

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

Бъбречен клирънс: 2 до 7 l/ч/m².

През седмицата след прилагането, от 92 до 98% от дозата на приложения гемцитабин се възстановява 99% в урината, главно под формата на dFdU и 1% от дозата се отделя в изпражненията

Фармакокинетика на dFdCTP:

Този метаболит се установява в периферните кръвни мононуклеарни клетки и информацията по-долу се отнася за тези клетки. Вътреклетъчните концентрации се увеличават пропорционално на дозата на гемцитабин от 35-350 mg/m²/30 минути, които дават равновесни концентрации от 0,4-5 µg/ml. При плазмени концентрации на гемцитабин над 5 µg/ml, нивата на dFdCTP не се покачват, което предполага, че образуването му в тези клетки достига насищане.

Терминален полуживот: 0,7-12 часа.

Фармакокинетика на dFdU:

Максимална плазмена концентрация (3-15 минути след края на 30 минутната инфузия, 1 000 mg/m²): 28-52 µg/ml. При проследяване на концентрацията при дозиране веднъж седмично: 0,07-1,12 µg/ml без видимо акумулиране. Трифазна плазмена концентрация спрямо времева крива, среден полуживот на терминалната фаза: 65 часа (33-84 часа).

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

Среден обем на разпределение в централното кръвообращение: 18 l/m² (диапазон 11-221 l/m²).

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

Тъканно разпределение: Екстензивно.

Среден реален клирънс: 2,5 l/ч/m² (1-4 l/ч/m²).

Уринна 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

Леката до умерена бъбречна недостатъчност (GFR от 30 мл / мин до 80 мл / мин) няма съответстващ значим ефект върху фармакокинетиката на гемцитабин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания за хронична токсичност върху мишки и кучета, с продължителност до 6 месеца, най-значителната находка е зависимата от графика на прилагане и дозата супресия на хемопоезата, която е обратима.

Гемцитабин е мутагенен при тест за мутация *in vitro* и *in vivo* при микронуклеарен тест върху костен мозък.

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на карциногенния потенциал на гемцитабин.

При проучвания върху фертилитета, гемцитабин причинява обратима хипосперматогенеза при мъжки мишки. Не е установен ефект върху фертилитета на женските.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

За количество на активното вещество 200 mg:

Манитол (E421)

Натриев ацетат трихидрат

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

За количество на активното вещество 1 g:

Манитол (E421)

Натриев ацетат трихидрат

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

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: 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°

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 зачитане 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

