

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20100306

Разрешение № П - 9554, 03.05.2010

Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа гемцитабинов хидрохлорид еквивалентен на 200 mg гемцитабин.

Един флакон съдържа гемцитабинов хидрохлорид еквивалентен на 1 g (1000 mg) гемцитабин.

След разтваряне разтворът съдържа 38 mg/ml гемцитабин.

Помощни вещества:

Всеки флакон от 200 mg съдържа 3,5 mg (<1 mmol/l) натрий.

Всеки флакон от 1 000 mg съдържа 17,5 mg (<1 mmol/l) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бяла до почти бяла таблетка или прах.

След разтваряне с 0,9% натриев хлорид рН е 2,7 – 3,3.

Осмоларитет след разтваряне с 0,9% натриев хлорид е приблизително 0,79 Osm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

Гемцитабин в комбинация с цисплатин е показан като първа линия на терапия на пациенти с локално авансирал или метастазирал недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК). Монотерапията с гемцитабин може да се обсъжда при пациенти в старческа възраст или такива с увредено общо състояние (статус 2).

Гемцитабин е показан за лечение на пациенти с локално авансирал или метастазирал епителен карцином на яйчниците в комбинация с карбоплатина, при пациенти с рецидивиращо заболяване след свободен от рецидиви интервал от поне 6 месеца след платина съдържаща първа линия на терапия.

Гемцитабин в комбинация с паклитаксел е показан за лечение на пациенти с неоперабилен локално рецидивирал или метастазирал карцином на млечната жлеза, които се рецидивират след адювантна/неадювантна химиотерапия. Предшестващата химиотерапия трябва да включва антрациклини, освен ако това не е било клинично противопоказано.



4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Препоръчителна дозировка

Карцином на млечната жлеза

Комбинирана употреба

Препоръчителната доза гемцитабин е 1000 mg/m^2 , прилаган като 30 минутна инфузия. Дозата трябва да бъде приложена на Ден 1, 8 и 15 от всеки 28-дневен цикъл в комбинация с цисплатин. Цисплатин се прилага в препоръчителна доза от 70 mg/m^2 на ден 1-ви след гемцитабин или на ден 2-ри от всеки 28-дневен цикъл. Този 4-седмичен цикъл се повтаря. При токсични прояви при пациент, може да се намали дозата във всеки един от циклите или в рамките на всеки цикъл.

Карцином на панкреаса

Препоръчителната доза на гемцитабин е 1000 mg/m^2 , прилаган като 30-минутна интравенозна инфузия. Дозата се повтаря веднъж седмично в продължение на до 7 седмици, последвано от седмица почивка. Следващите цикли включват инжекции веднъж седмично в продължение на 3 седмици и една седмица почивка, т.е. общо 4 седмици. В зависимост от степента на токсичност при всеки отделен пациент, може да се обсъди намаляване на дозата с всеки цикъл или вътре в един цикъл.

Недребноклетъчен белодробен карцином

Монотерапия

Препоръчителната доза гемцитабин е 1000 mg/m^2 , прилаган като 30-минутна интравенозна инфузия. Дозата се повтаря веднъж седмично за 3 седмици, последвано от 1 седмица период на почивка. 4-седмичният цикъл се повтаря. В зависимост от тежестта на токсичност наблюдавана при всеки отделен пациент, може да се намали дозата във всеки един от циклите или в рамките на всеки цикъл.

Комбинирана употреба

Препоръчителната доза за гемцитабин е 1250 mg/m^2 телесна повърхност, прилаган като 30-минутна интравенозна инфузия на Ден 1-ви и 8-и от терапевтичния цикъл (състоящ се от 21 дни). При токсични прояви при пациент, може да се намали дозата във всеки един от циклите или в рамките на всеки цикъл. Цисплатин се използва в дози между $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$ веднъж на всеки 3 седмици.

Карцином на млечната жлеза

Комбинирана употреба

Комбинацията на гемцитабин и паклитаксел се препоръчва в следната схема: паклитаксел (175 mg/m^2) прилаган на ден 1-ви в продължение на 3-часова интравенозна инфузия, последван от гемцитабин (1250 mg/m^2) като интравенозна инфузия за 30 минути на Ден 1-ви и 8-и от всеки 21-дневен цикъл. При токсични прояви при пациент, може да се намали дозата във всеки един от циклите или в рамките на всеки цикъл. Преди започване на комбинираната терапия с гемцитабин + паклитаксел, пациентите трябва да са с абсолютен брой на гранулоцитите не по-нисък от $1500 \text{ (} \times 10^6/\text{l)}$.

Овариален карцином

Комбинирана употреба

Комбинацията от гемцитабин и карбоплатин се препоръчва в следната схема: гемцитабин 1000 mg/m^2 се прилага на Ден 1-ви и 8-ми от всеки 21-дневен терапевтичен цикъл като интравенозна инфузия за 30 минути. След това се прилага карбоплатин на Ден 1-ви в доза съответстваща на прицелна Област под кривата (AUC) от $4,0 \text{ mg/ml}$. В зависимост от степента на токсичност при пациент, може да се намали дозата във всеки един от циклите или в рамките на всеки цикъл.



на токсичните прояви при всеки отделен пациент, може да се намали дозата във всеки един от циклите или в рамките на всеки цикъл.

Мониториране за прояви на токсичност и промени в дозата вследствие на токсичност

Модификация на дозата поради прояви на нехематологична токсичност

За откриване на прояви на нехематологична токсичност, трябва да се извършват редовни физикални прегледи и изследвания на бъбречната и чернодробната функция на пациентите. При токсични прояви при пациент, може да се намали дозата във всеки един от циклите или в рамките на всеки цикъл. Обикновено за тежките прояви на нехематологична токсичност (степен 3 или 4), с изключение на гадене/повръщане, терапията с гемцитабин може да бъде преустановена или продължена с по-ниска доза в зависимост от преценката на лекуващия лекар. Приложението му трябва да бъде спряно до изчезване на токсичните прояви съобразно мнението на лекуващия лекар.

За адаптирането на дозите на цисплатин, карбоплатин и паклитаксел при комбинирана терапия, моля направете справка със съответните Кратки характеристики на продуктите.

Модификация на дозата поради прояви на хематологична токсичност

Започване на цикъл

За всички показания, преди всяка доза пациентите трябва да бъдат изследвани за брой на тромбоцитите и гранулоцитите. Преди започване на терапевтичен цикъл, пациентите трябва да са с абсолютен гранулоцитен брой не по-нисък от $1\,500 \times 10^6/l$ и брой на тромбоцитите от $100\,000 \times 10^6/l$.

По време на цикъла

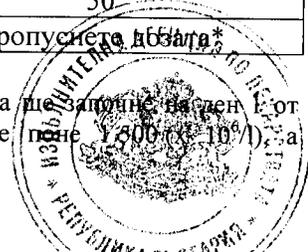
Промяна на дозата на гемцитабин по време на цикъла трябва да се извършва в съответствие със следните таблици:

Модификация на дозата на гемцитабин в цикъл на лечение за карцином на пикочния мехур, НДКБК и карцином на панкреаса, прилаган като монотерапия или в комбинация с цисплатин		
Абсолютен брой гранулоцити ($\times 10^6/l$)	Брой тромбоцити ($\times 10^6/l$)	Процент от стандартната доза гемцитабин (%)
> 1 000 и	> 100 000	100
500 – 1 000 или	50 000 – 100 000	75
< 500 или	< 50 000	Пропуснете дозата *

* Пропуснатата доза не трябва да се прилага в рамките на цикъла, преди абсолютният брой на гранулоцитите да достигне най-малко $500 \times 10^6/l$, а тромбоцитите да са $50\,000 \times 10^6/l$.

Модификация на дозата гемцитабин в цикъл за лечение на карцином на млечната жлеза в комбинация с паклитаксел		
Абсолютен брой гранулоцити ($\times 10^6/l$)	Брой тромбоцити ($\times 10^6/l$)	Процент от стандартната доза гемцитабин (%)
$\geq 1\,200$ 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	Пропуснете дозата *

* Пропуснатата доза не трябва да се прилага в рамките на цикъла. Терапията ще започне в следващия цикъл само ако абсолютният брой на гранулоцитите достигне $1\,500 \times 10^6/l$, а тромбоцитите да са $100\,000 \times 10^6/l$.



Модификация на дозата на гемцитабин в цикъл на лечение на овариален карцином, прилаган в комбинация с карбоплатин		
Абсолютен брой гранулоцити (x 10⁶/l)	Брой тромбоцити (x 10⁶/l)	Процент от стандартната доза гемцитабин (%)
> 1 500 и	≥ 100 000	100
1000 – 1 500 или	75 000 – 100 000	50
< 1000 или	< 75 000	Пропуснете дозата*

* Пропуснатата доза не трябва да се прилага в рамките на цикъла. Терапията ще започне на ден 1 от следващия цикъл само ако абсолютния брой на гранулоцитите достигне поне 1 500 (x 10⁶/l), а тромбоцитите да са 100 000 (x 10⁶/l).

Модификация на дозата поради прояви на хематологична токсичност в последващи цикли на лечение за всички показания

При която и да е от следните прояви на хематологична токсичност, дозата на гемцитабин трябва да бъде намалена до 75% от началната доза в първия цикъл:

- 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
- Отлагане на цикъла за повече от една седмица поради токсичност

Начин на приложение

Гемцитабин се понася добре по време на интравенозна инфузия и може да се прилага в амбулаторни условия. При поява на екстравазация, обикновено инфузията трябва да бъде спряна незабавно и да се продължи в друг венозен съд. Пациентът трябва да бъде внимателно мониториран след приложението.

За указания за разтварянето вижте точка 6.6.

Специални популации

Пациенти с бъбречно или чернодробно заболяване

Гемцитабин трябва да се използва предпазливо при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност, тъй като информацията от клинични изпитвания, която би позволила уточняване на препоръките за дозиране при такива групи пациенти е недостатъчна (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 доказателство, което да предполага необходимост от адаптиране на дозата различна от тази, която вече е препоръчана за всички пациенти. (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация (< 18 години)

Гемцитабин не се препоръчва за употреба при деца под 18 годишна възраст, поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността.

4.3 Противопоказания

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



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Установено е, че удължаването на времето за инфузията и по-голямата честота на приложение повишават токсичността.

Хематологична токсичност

Гемцитабин потиска функцията на костния мозък, което се проявява с левкопения, тромбоцитопения и анемия.

Пациентите, получаващи гемцитабин трябва да бъдат мониторирани преди всяка доза по отношение на броя тромбоцити, левкоцити и гранулоцити. При установяване на миелосупресия, дължаща се на лекарството, трябва да се обсъди промяна или отлагане на терапията (вж. точка 4.2). Все пак, миелосупресията е краткотрайна и обикновено не води до намаляване на дозата, а рядко се стига до спиране на лечението.

Ако след гемцитабин периферната кръвна картина продължи да се влошава, приложението му трябва да бъде преустановено. При пациенти с миелосупресия лечението трябва да започва предпазливо. Както и при останалите цитостатици, когато гемцитабин се прилага в комбинация с друга химиотерапия, трябва да се има предвид риска от кумулативна миелосупресия.

Чернодробна недостатъчност

Приложението на гемцитабин на пациенти с чернодробни метастази или предшестваща анамнеза за хепатит, алкохолизъм или чернодробна цироза, може да доведе до влошаване на подлежащата чернодробна недостатъчност.

Редовно трябва да се извършват лабораторни изследвания за оценка на бъбречната и чернодробната функция (включително изследване за вирусни маркери).

Гемцитабин трябва да се прилага предпазливо на пациенти с чернодробна недостатъчност или на такива с нарушена бъбречна функция, тъй като информацията от клиничните изпитвания, необходима за прецизни препоръки за дозирането му при пациенти от тези групи е недостатъчна (вж. точка 4.2).

Съпътстваща лъчетерапия

Съпътстваща лъчетерапия (прилагана едновременно или не по-рано от 7 дни преди): Има съобщения за прояви на токсичност (за подробности и препоръки за приложение вж. точка 4.5).

Живи ваксини

При пациенти на лечение с гемцитабин не се препоръчва прилагането на ваксина против жълта треска, както и други живи атенюирани ваксини (вж. точка 4.5).

Сърдечно-съдови заболявания

Поради риска от сърдечни и/или съдови заболявания при гемцитабин, при пациентите с анамнеза за сърдечно-съдови проблеми е необходимо повишено внимание.

Белодробни заболявания

По време на терапия с гемцитабин са били получени съобщения за белодробни нарушения, които понякога са били тежки (като белодробен оток, интерстициален пневмонит или респираторен дистрес синдром при възрастни). Етиологията на тези реакции е неизвестна. Ако се появят такива ефекти, трябва да се обсъди преустановяване на терапията с гемцитабин. Ранната употреба на поддържащи мерки може да подпомогне възстановяването.

Бъбречни проблеми

При пациенти, получаващи гемцитабин рядко са били докладвани клинични факти, включващи хемолитико-уремичен синдром (ХУС) (вж. точка 4.8). При първи прояви на каквото и да е доказателство за микроангиопатична хемолитична анемия като бързо спадане на хемоглобина, придружаваща тромбоцитопения, повишаване на серумния билирубин, серумния креатинин, кръвната урея или ЛДХ, приложението на гемцитабин трябва да бъде преустановено.



Независимо от спиране на лечението, развитата се бъбречна недостатъчност може да е необратима и да налага хемодиализа.

Фертилитет

В проучванията за фертилитет гемцитабин е бил причина за хипосперматогенеза при мъжки мишки (вж. точка 5.3). Затова на мъжете лекувани с гемцитабин се препоръчва да не стават бащи по време на и до 6 месеца след лечението, както и да потърсят консултация относно възможността за криосъхранение на семенна течност преди терапията. Това се налага поради вероятността от инфертилитет вследствие на лечението с гемцитабин (вж. точка 4.6).

Натрий

Тевагем 200 mg съдържа 3,5 mg (< 1 mmol) натрий в един флакон. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на готварска сол.

Тевагем 1 g (1000 mg) съдържа 17,5 mg (< 1 mmol) натрий в един флакон. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на готварска сол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията (вж. точка 5.2).

Лъчетерапия

Съпътстваща (прилагана едновременно или не по-рано от 7 дни преди гемцитабин) – Токсичността зависи от множество различни фактори, включително дозата на гемцитабин, честотата на приложение, дозата на лъчетерапията, използваната техника за лъчетерапия, прицелните тъкани и обем. Предклиничните и клинични изпитвания са доказали, че гемцитабин може да повиши чувствителността към лъчетерапия. В едно изпитване при което гемцитабин е бил прилаган в доза от 1 000 mg/m² заедно с терапевтично облъчване на гръдния кош, в продължение на 6 последователни седмици на пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином, са били установени изразени прояви на токсичност под формата на тежък и животозастрашаващ мукозит, особено езофагит, пневмонит, предимно при пациенти, получаващи лъчетерапия на голяма площ [облъчвана площ средно от 4 795 cm³]. По-късно проведените изпитвания са показали, че е по-добре гемцитабин да се прилага в по-ниски дози заедно с лъчетерапия с очаквана токсичност, както по време на клинично изпитване фаза II при недребноклетъчен белодробен карцином, при който дозите на лъчетерапията на гръдния кош от 66 Gy са били прилагани едновременно с гемцитабин (600 mg/m², четири пъти) и цисплатин (80 mg/m² два пъти) в продължение на 6 седмици. Оптималният режим за безопасно приложение на гемцитабин и терапевтични дози лъчетерапия все още не е установен за всички видове тумори.

Неедновременно приложение (прилаган след интервал > 7 дни) – Анализът на данните не показва никаква повишена токсичност когато гемцитабин е прилаган за повече от 7 дни преди или след лъчетерапия, освен късни токсични прояви след облъчване (radiation recall). Данните предполагат, че гемцитабин може да бъде започнат след възстановяване от острите ефекти на облъчването или най-малко една седмица след облъчването.

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

Други

Не се препоръчва приложението на ваксина за жълта треска и други живи атеноидни ваксини поради риск от системно, възможно фатално заболяване, особено при пациенти с имуносупресия.



4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на гемцитабин при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. 5.3). Въз основа на проучванията при животни и механизма на действие на гемцитабин, това вещество не трябва да се използва по време на бременност, освен при наличие на ясна необходимост за това. На жените трябва да се препоръча да не забременяват по време на лечението с гемцитабин и да предупредят лекуващия ги лекар незабавно, ако забременеят.

Кърмене

Не е известно дали гемцитабин се екскретира в кърмата и по тази причина нежеланите реакции въху бебето не могат да бъдат изключени. По време на лечение с гемцитабин, кърменето трябва да бъде преустановено.

Фертилитет

В проучвания върху фертилитета гемцитабин е предизвикал хипосперматогенеза при мъжки плъхове (вж. точка 5.3). Поради това, мъжете, които са лекувани с гемцитабин трябва да бъдат посъветвани да не стават бащи по време на терапията и до 6 месеца след това, както и да потърсят консултация за криоконсервиране на семенна течност преди започване на лечението, поради вероятността от развитие на инфертилитет вследствие на терапията 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. Все пак има съобщения, че гемцитабин е предизвикал лека до умерена сомнолентност, особено в комбинация с алкохол. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не работят с машини докато не стане ясно, че при тях гемцитабин не води до сомнолентност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции при лечение с гемцитабин включват: гадене с или без повръщане, повишени нива на чернодробните трансминази (AST/ALT) и алкалната фосфатаза съобщавани в приблизително 60% от пациентите; протеинурия и хематурия съобщавани при около 50% от пациентите; диспнея е докладвана при 10-40% от пациентите (по-висока е честотата при пациентите с белодробен карцином); алергични кожни обриви наблюдавани при приблизително 25% от пациентите и свързани със сърбеж при 10% от пациентите.

Тежестта и честотата на нежеланите реакции зависи от дозата, скоростта на инфузията и интервалите между отделните дози (вж. точка 4.4). Дозолимитиращи нежелани реакции са понижаване броя на тромбоцитите, левкоцитите и гранулоцитите (вж. точка 4.2).

Данни от клинични изпитвания

Честотата е била определена 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 на нежеланите реакции и честотата им се основава на данните получени от клинични изпитвания. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органи класове	Групиране по честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести <ul style="list-style-type: none">Левкопения (Неутропения) 19,3%; степен 4 = 6% Потискането на костния мозък обикновено е



	<p>леко до умерено и засяга предимно гранулоцитната популация (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"> • Анафилактична реакция
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 • Сомнолентност
Сърдечни нарушения	<p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Инфаркт на миокарда
Съдови нарушения	<p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Диспнея – обикновено лека и бързо преминаваща 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 и преходен, но може да налага парентерално лечение
Стомашно-чревни нарушения	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повръщане • Гадене <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Диария • Стomatит и улцерация на устната кухина • Констипация
Хепатобилиарни нарушения	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повишаване на чернодробните трансаминази (AST и ALT) и алкалната фосфатаза <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повишен билирубин <p>Редки</p>



	<ul style="list-style-type: none"> • Повишена гама-глутамил-трансфераза (GGT)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Алергичен кожен обрив, често придружен от сърбеж • Алоpecia <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сърбеж • Изпотяване <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Улцерации • Образуване на мехури и рани • Лющене <p>Много редки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тежки кожни реакции, включващи излющване и булозни кожни ерупции
Нарушения на мускулоскелетната система и съединителната тъкан	<p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Болка в гърба • Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хематурия • Лека 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 повишена температура, главоболие, втрисане, миалгия, астения и анорексия. Освен това са били съобщавани кашлица, ринит, отпадналост, изпотяване и нарушения на съня. • Оток/периферен оток, включително оток на лицето. Обикновено отокът е обратим след спиране на лечението. <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повишена температура • Астения • Втрисане <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Реакции на мястото на приложение – предимно леки.
Наранявания, отравяния и усложнения възникнали в следствие на интервенции	Радиационна токсичност (вж. точка 4.5)

Постмаркетингов опит (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
Сърдечна недостатъчност

Съдови нарушения

Клинични прояви на периферен васкулит и гангрена

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Белодробен оток
Респираторен дистрес синдром при възрастни (вж. точка 4.4).

Стомашино-чревни нарушения

Ишемичен колит

Хепатобилиарни нарушения

Тежка хепатотоксичност до чернодробна недостатъчност и смърт

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

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

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)
Хемолитико-уремичен синдром (вж. точка 4.4)

Наранявания, отравяния и усложнения възникнали вследствие на интервенции

Късни токсични прояви след облъчване (radiation recall)

Комбинирано приложение при карцином на гърдата

Честотата на проявите на хематологична токсичност от степен 3 и 4 и предимно на гранулоцитопенията нараства, ако гемцитабин се използва заедно с паклитаксел. Все пак, увеличаването на тези нежелани лекарствени реакции не е било свързано с повишена честота на инфекциите или кръвоизливите. Ако гемцитабин се използва едновременно с паклитаксел, нараства честотата на отпадналост и фебрилната неутропения. Отпадналост, която не се дължи на анемия обикновено изчезва след първия цикъл терапия.

Нежелани реакции степен 3 и 4				
Паклитаксел като монотерапия в сравнение с паклитаксел плюс гемцитабин				
	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)*
Не-лабораторни				
Фебрилна неутропения	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Отпадналост	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)	0
Сензорна невропатия	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

* Неутропения от 4-та степен, продължаваща повече от 4 дни се наблюдава при 17,2% от пациентите в комбинираното рамо и 5,0% от пациентите в рамото с паклитаксел монотерапия.



Комбинирано приложение при карцином на пикочния мехур

Нежелани реакции от степен 3 и 4 MVAC в сравнение с гемцитабин плюс цисплатин				
	Брой (%) пациенти			
	MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин) рамо (N=196)		Рамо на гемцитабин и цисплатин (N=200)	
	Степен 3	Степен 4	Степен 3	Степен 4
Лабораторни промени				
Анемия	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Тромбоцитопения	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Не-лабораторни				
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)	1 (0)

Комбинирана употреба при овариален карцином

Нежелани реакции от степен 3 и 4 Карбоплатин в сравнение с гемцитабин плюс карбоплатин				
	Брой (%) пациенти			
	Рамо с карбоплатин (N=174)		Рамо с гемцитабин и 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)
Левкоцитопения	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)	1 (0,6)

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

4.9 Предозиране

Не е известен антидот за лечение на предозиране с гемцитабин. Били са прилагани дози по-високи от 5 700 mg/m² под формата на интравенозна инфузия, на всеки две седмици с клинично проявена токсичност. При съмнение за предозиране, пациентът трябва да бъде мониториран посредством подходящи изследвания на периферната кръвна картина и ако се налага - поддържаща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: пиримидинови аналози АТС код: L01BC05



Цитотоксичност в клетъчни култури

Гемцитабин показва значителни цитотоксични ефекти спрямо различни култури от миши и човешки туморни клетки. Неговото действие е фазово специфично, така че гемцитабин да атакува и убива основно клетки, които са във фаза на ДНК-синтез (S-фаза) и при определени обстоятелства блокира развитието на клетките през G₁/S-фазовата граница. *In vitro*, цитотоксичният ефект на гемцитабин зависи от времето и концентрацията.

Антитуморна активност в предклинични модели

В туморни модели на животни, антитуморната активност на гемцитабин зависи от схемата на приложението му. При ежедневно приложение е била наблюдавана висока смъртност и минимална антитуморна активност. Ако обаче гемцитабин се прилага на всеки три или четири дни, той би могъл да се използва в нелетални дози с достатъчна антитуморна активност спрямо широк набор от миши тумори.

Механизъм на действие

Клетъчен метаболизъм и механизъм на действие: Гемцитабин (dFdC), който по същество е пиримидинов антиметаболит се метаболизира интрацелуларно от нуклеозид киназа до активни дифосфатни (dFdCDP) и трифосфатни (dFdCTP) нуклеозиди. Цитотоксичният ефект на гемцитабин се дължи на инхибирането на синтеза на ДНК по два механизма на действие посредством dFdCDP и dFdCTP. Първоначално dFdCDP инхибира рибонуклеотид редуктазата, която е отговорна за катализата на реакциите, които водят до формирането на деоксинуклеозид трифосфати (dCTP) за синтеза на ДНК. Инхибирането на този ензим от dFdCDP намалява концентрацията на деоксинуклеозидите като цяло и основно dCDP. Допълнително dFdCTP се конкурира с dCTP за включването му в ДНК (автопотенциране).

По същия начин малко количество гемцитабин може да се включи в РНК. По този начин намалената интрацелуларна концентрация на dCTP потенцира включването на dFdCTP в ДНК. ДНК-полимераза епсилон не притежава способността да елиминира гемцитабин и да възстановява растежа на ДНК-веригите. След като гемцитабин се включва във веригата на ДНК, един допълнителен нуклеотид се добавя към нарастващите ДНК-вериги. След това добавяне, по същество настъпва пълно инхибиране на по-нататъшния ДНК синтез (имитира завършване на веригата). След инкорпорирането в ДНК, гемцитабин изглежда индуцира процеса на програмирана клетъчна смърт, известен като апоптоза.

Клинични данни

Карцином на пикочния мехур

Едно рандомизирано клинично изпитване фаза III, включващо 405 пациенти с напреднал или метастазирал уротелиален преходно-клетъчен карцином е показало, че няма разлика между двете терапевтични рамена гемцитабин/цисплатин спрямо метотрексат/винбластин/адриамицин/цисплатин (MVAC) от гледна точка на медианната преживяемост (12,8 и 14,8 месеца съответно, $p=0,547$), времето до прогресия на заболяването (7,4 и съответно 7,6 месеца, $p=0,842$) и степента на отговор (49,4% и съответно 45,7%, $p=0,512$). Все пак комбинацията от гемцитабин и цисплатин е била с по-добър профил на токсичност в сравнение с MVAC.

Карцином на панкреаса

В едно рандомизирано фаза III клинично изпитване със 126 пациенти с авансирал или метастатичен карцином на панкреаса, гемцитабин е показал статистически значимо по-добър клиничен отговор отколкото 5-флуороурацил (23,8% и съответно 4,8%, $p=0,0022$). Освен това, при пациентите получавали гемцитабин е било наблюдавано удължено време до прогресия от 0,9 до 2,3 месеца (\log -rank $p<0,0002$) и статистически значимо удължаване на средната преживяемост от 4,4 до 5,7 месеца (\log -rank $p<0,0024$), в сравнение с пациентите получавали 5-флуороурацил.



Недребноклетъчен белодробен карцином

В едно рандомизирано фаза III клинично изпитване с 522 пациенти с неоперабилен, локално авансирал или метастатичен НДКБК, гемцитабин в комбинация с цисплатин е показал статистически значимо по-добра степен на отговор в сравнение с цисплатин като монотерапия (31,0% и съответно 12,0%, $p < 0,0001$). Освен това, при пациентите получавали гемцитабин/цисплатин е било наблюдавано удължено време до прогресия от 3,7 до 5,6 месеца ($\log\text{-rank } p < 0,0012$) и статистически значимо удължаване на средната преживяемост от 7,6 до 9,1 месеца ($\log\text{-rank } p < 0,004$), в сравнение с пациентите получавали монотерапия с цисплатин.

В друго рандомизирано фаза III клинично изпитване със 135 пациенти в стадий IIIВ или IV на НДКБК, комбинацията от гемцитабин и цисплатин е показала статистически значимо по-висока степен на отговор отколкото комбинацията на цисплатин с етопозид (40,6% и съответно 21,2%, $p = 0,025$). Освен това, при пациентите получавали гемцитабин/цисплатин е било наблюдавано статистически значимо удължено време до прогресия от 4,3 до 6,9 месеца ($p = 0,014$), в сравнение с пациентите получавали етопозид/цисплатин.

В двете изпитвания е било установено, че поносимостта е сходна в двете терапевтични рамена.

Карцином на яйчниците

В едно рандомизирано фаза III клинично изпитване, 356 пациенти с авансирал епителиален овариален карцином, рецидивирал поне 6 месеца след приключване на платина съдържаща терапия, са били рандомизирани да получат лечение с гемцитабин и карбоплатин (GCb) или карбоплатин (Cb). При пациентите получавали GCb е било наблюдавано статистически значимо удължаване на времето до прогресия на заболяването от 5,8 до 8,6 месеца ($\log\text{-rank } p < 0,0038$), в сравнение с пациентите получавали само Cb. Разликите в степента на отговор от 47,2% за рамото с GCb спрямо 30,9% в рамото с Cb ($p = 0,0016$) и средната преживяемост 18 месеца (GCb) и съответно 17,3 (Cb) месеца са били в полза на рамото GCb.

Карцином на гърдата

В едно рандомизирано фаза III клинично изпитване на 529 пациентки с неоперабилен, локално рецидивирал или метастатичен карцином на гърдата с рецидив, след адювантна/неадювантна химиотерапия, гемцитабин в комбинация с паклитаксел е показал статистически значимо удължаване на времето до документирана прогресия на заболяването от 3,98 до 6,14 месеца ($\log\text{-rank } p = 0,0002$) при пациентките получавали гемцитабин/паклитаксел, в сравнение с пациентките получавали само паклитаксел. След като 377 пациентки са починали, средната преживяемост е била 18,6 спрямо 15,8 месеца ($\log\text{-rank } p = 0,0489$, HR 0,82) съответно за пациентките с гемцитабин/паклитаксел в сравнение с тези на паклитаксел, а общата степен на отговор е била 41,4% и съответно 26,2% ($p = 0,0002$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на гемцитабин е била проучена при 353 пациенти в седем клинични изпитвания. От тях 121 са били жени, а 232 мъже на възраст между 29 и 79 години. Приблизително 45% от тях са били с недребноклетъчен белодробен карцином, а 35% са били с диагностициран карцином на панкреаса. След интравенозното приложение на дози от 500 до 2 592 mg/m^2 в продължение на 0,4 до 1,2 часа, са били получени следните фармакокинетични параметри.

Пиковите плазмени концентрации (получени в рамките на 5 минути преди края на инфузията) са били 3,2 до 45,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Плазмените концентрации на изходното съединение след доза от 1 000 $\text{mg}/\text{m}^2/30$ минути са по-високи от 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ за около 30 минути след края на инфузията и по-високи от 0,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ след още един час.

Разпределение

Обемът на разпределение в централния компартмент е бил 12,4 l/m^2 за жени и 15,4 l/m^2 за мъже (интер индивидуалната вариабилност е била 91,9%). Обемът на разпределение в периферния компартмент е бил 47,4 l/m^2 . Същият не зависи от пола.

Счита се, че свързването с плазмените протеини е незначително.



Полуживот: варира от 42 до 94 минути в зависимост от възрастта и пола. За препоръчаните дозови режими елиминацията на гемцитабин би трябвало реално да завършва в рамките на 5 до 11 часа от началото на инфузията. Гемцитабин не акумулира, ако се прилага веднъж седмично.

Метаболизъм

Гемцитабин се метаболизира бързо от цитидин деаминазата в черния дроб, бъбреците, кръвта и други тъкани. Интрацелуларния метаболизъм на гемцитабин води до гемцитабинови моно-, ди- и трифосфати (dFdCMP, dFdCDP and dFdCTP), от които dFdCDP и dFdCTP се считат за активни. Тези интрацелуларни метаболити не са били открити в плазмата или урината. Главният метаболит 2'-деокси-2',2'-дифлуороуридин (dFdU) не е активен и се намира в плазмата и урината.

Екскреция

Системният клирънс е вариал от 29,2 l/hr/m² до 92,2 l/hr/m² в зависимост от възрастта и пола (интер индивидуалната вариабилност е била 52,2%). Клирънсът при жени е приблизително 25% по-нисък от стойностите за мъжете. Въпреки скоростта, клирънсът при мъжете и жените изглежда намалява с възрастта. По отношение препоръчителната за гемцитабин доза от 1 000 mg/m² прилагана като 30-минутна интравенозна инфузия, по-ниските стойности на клирънса при жените и мъжете не налагат намаляване на дозата му.

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

Бъбречният клирънс е бил 2 до 7 l/hr/m².

През седмицата след приложението му, 92 до 98% от приложената доза гемцитабин се възстановява, 99% в урината основно под формата на dFdU, а 1% се екскретира в изпражненията.

Кинетика на dFdCTP

Този метаболит може да се открие в мононуклеарните клетки на периферната кръв и информацията по-долу касае тези клетки. Интрацелуларните концентрации нарастват пропорционално в дози от 35-350 mg/m²/30 минути, като водят до концентрации в стационарно състояние от 0,4-5 µg/ml. При плазмени концентрации на гемцитабин по-високи от 5 µg/ml, нивата на dFdCTP не нарастват, което предполага, че образуването му в тези клетки се насища. Терминален елиминационен полуживот: 0,7-12 часа.

Кинетика на dFdU

Пикови плазмени концентрации (3 – 15 минути след края на 30-минутна инфузия на 1000 mg/m²): 28 – 52 µg/ml.

Най-ниска концентрация една седмица след приложение: 0,07-1,12 µg/ml, без доказателства за кумулация.

Крива на трифазова плазмена концентрация/време, среден терминален полуживот – 65 часа (диапазон от 33 до 84 часа).

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

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

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

Тъканно разпределение: екстензивно.

Среден апарентен клирънс: 2,5 l/h/m² (1 – 4 l/h/m²)

Уринарна екскреция: напълно.

Комбинирана терапия с гемцитабин и паклитаксел

Комбинираната терапия не променя фармакокинетиката на гемцитабин или паклитаксел.

Комбинирана терапия с гемцитабин и карбоплатин

Когато се прилага в комбинация с карбоплатин, фармакокинетиката на гемцитабин не е била променена.



Бъбречно увреждане

Леката до умерена бъбречна недостатъчност (гломерулна филтрация от 30 ml/min до 80 ml/min) няма трайни, значими ефекти върху фармакокинетиката на гемцитабин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания с многократно прилагане в продължение на 6 месеца при мишки и кучета, основната находка е била зависима от схемата на прилагане и от дозозависимото потискане на хемопоезата, което е било обратимо.

В *in vitro* изпитване за мутагенност и в *in vivo* костно-мозъчен микронуклеарен тест, гемцитабин е мутагенен. Не са провеждани дългосрочни изпитвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал.

В изпитвания върху фертилитета, гемцитабин е причинил обратима хипосперматогенеза при мъжки мишки. Не е бил открит ефект върху женския фертилитет.

Оценката на експерименталните изпитвания върху животни е показала репродуктивна токсичност, напр. вродени дефекти и други ефекти върху развитието на ембриона и фетуса, хода на бременността или пери- и постнаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)

Натриев ацетат (E262)

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони: 2 години.

Готов разтвор:

Химическата и физична стабилност на готовия разтвор е била установена за 24 часа при 25°C за разтворения продукт, с концентрация от 38 mg/ml. Готовите разтвори на гемцитабин не трябва да се поставят в хладилник, поради риск от поява на кристали.

Химическата и физическа стабилност на готовия разтвор е била установена при различни условия (15°C – 25°C, различна степен на осветеност) или в хладилник (2-8°C), за не повече от 72 часа (3 денонощия) за разредения продукт в концентрации между 0,1 mg/ml и 30 mg/ml в 0,9% инжекционен разтвор на натриев хлорид.

От микробиологична гледна точка, разтвора и разредения продукт трябва да се използват незабавно. Ако не се приложат веднага, срокът и условията на съхранение преди употреба са отговорност на ползвателя и нормално не трябва да превишават 24 часа на стайна температура, освен ако приготвянето на разтвора (и допълнителното разреждане) не е било извършено при контролирани и валидирани асептични условия.



6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен флакон:

Няма специални условия на съхранение.

След отваряне:

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

6.5 Данни за опаковката

Флакон от безцветно стъкло тип I, затворен със сива бромбутилова каучукова запушалка и запечатан с алуминиева обкатка с оцветена полипропиленова капачка. Флаконите може да се разпространяват в защитни контейнери.

Опаковки от 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при унищожаване и работа

Работа

При приготвяне и унищожаване на инфузионен разтвор, трябва да се спазват обичайните предпазни мерки за работа с цитостатици. Приготвянето на инфузионния разтвор трябва да се извършва в бокс, като се използват защитни дрехи и ръкавици. Ако няма подобни условия, трябва да се използват предпазна маска и очила.

Ако по време на приготвянето част от разтвора попадне в очите, това може да предизвика тежко възпаление. Очите трябва да се измият веднага много внимателно с вода. Ако възпалението персистира е необходима лекарска консултация. Ако разтворът се разлее по кожата, измийте внимателно с вода.

Указания за приготвяне на разтвора (и допълнителното му разреждане)

Единственият одобрен разредител за разтваряне на гемцитабин стерилен прах е 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид (без консерванти). Поради недостатъчна разтворимост, максималната концентрация на гемцитабин след разтваряне е 40 mg/ml. Приготвянето в концентрации по-високи от 40 mg/ml може да доведе до непълно разтваряне и трябва да се избягва.

1. Използвайте асептична техника по време на разтварянето и допълнителното разреждане на гемцитабин за приложение под формата на интравенозна инфузия.
2. За да го разтворите, добавете 5 ml стерилен инжекционен разтвор 9 mg/ml (0,9%) на натриев хлорид без консерванти към флакон от 200 mg или 25 ml от същия към флакон от 1 g. Общият обем след разтваряне е 5,26 ml (за флакони от 200 mg) и съответно 26,3 ml (за флакони от 1g). Това осигурява концентрация на гемцитабин от 38 mg/ml, което включва обема на лиофилизирания прах. Разклатете до разтваряне. Може да се извърши допълнително разреждане със стерилен 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид без консерванти. Готовият разтвор е бистър, безцветен до светложълт разтвор.
3. Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се инспектират визуално за видими частици и промяна на цвета преди приложението им. При наличие на видими частици не трябва да се прилагат.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се унищожат в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикаълс България ЕООД
ул. "Н. В. Гогол" № 15, ет. 1
София 1124
България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2010

