

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Dercin® 200 mg powder for solution for infusion**  
Дерцин 200 mg прах за инфузионен разтвор

**Dercin® 1 g powder for solution for infusion**  
Дерцин 1 g прах за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Dercin 200 mg прах за инфузионен разтвор:  
Всеки флакон съдържа 200 mg gemcitabine (под формата на gemcitabine hydrochloride).

Помощни вещества:  
Всеки флакон съдържа 3,5 mg натрий.

Dercin 1 g прах за инфузионен разтвор:  
Всеки флакон съдържа 1 g gemcitabine (под формата на gemcitabine hydrochloride).

Помощни вещества:  
Всеки флакон съдържа 17,5 mg натрий.

Един милилитър от готовия инфузионен разтвор съдържа 38 mg gemcitabine (под формата на gemcitabine hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бяла до белезникава лиофилизирана гъста маса.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Карцином на пикочния мехур:

Локално напреднал или метастатичен рак на пикочния мехур, в комбинация с cisplatin.

Карцином на млечната жлеза:

Локално напреднал или метастатичен рак на млечната жлеза, в комбинация с epirubicin при пациенти с релапс след (нео)адювантна химиотерапия. Предходната адювантна химиотерапия трябва да е била проведена с anthracyclin, освен ако е имало противопоказание.



Овариален карцином:

Локално напреднал или метастатичен епителиален рак на яйчниците, в комбинация с carboplatin при пациенти с релапс, след поне 6 месеца свободни от заболяване, след приложение на лекарство от първа линия – платини.

Недребноклетъчен карцином на белите дробове:

Локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином, като монотерапия или в комбинация с cisplatin.

Карцином на панкреаса:

Локално напреднал или метастатичен аденокарцином на панкреаса при пациенти в добро общо състояние и достатъчни костно-мозъчни компенсаторни възможности.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Готовият за употреба разтвор е безцветен.

Лечението с gemcitabine трябва да бъде предписано от или след консултация със специалист, притежаващ значителен опит в лечението с цитотоксични лекарствени продукти (виж също т. 6.6).

Карцином на пикочния мехур (комбинирана терапия):

**Възрастни:** Препоръчаната доза gemcitabine е  $1000 \text{ mg/m}^2$ , инфузионно в продължение на 30 минути. Тази доза трябва да бъде прилагана на 1, 8 и 15 ден от всеки 28-дневен лечебен цикъл, в комбинация с cisplatin. Препоръчаната доза на cisplatin е  $70 \text{ mg/m}^2$  давани на 2 ден от всеки 28-дневен терапевтичен цикъл. Този четири седмичен цикъл след това се повтаря.

В зависимост от степента на индивидуалната токсичност, дозата може да бъде намалена при следващия цикъл или в рамките на настоящия цикъл.

Карцином на млечната жлеза (комбинирана терапия):

**Възрастни:** При комбинирането на gemcitabine + paclitaxel се препоръчва следният режим на дозиране: Paclitaxel ( $175 \text{ mg/m}^2$ ) се влива интравенозно над 3 часа през 1 ден последван от gemcitabine  $1250 \text{ mg/m}^2$  вливан интравенозно 30 минути през 1 и 8 ден от всеки 21-дневен терапевтичен цикъл. В зависимост от степента на индивидуалната токсичност, дозата може да бъде намалена при следващия цикъл или в рамките на настоящия цикъл. Преди прилагането на комбинацията gemcitabine + paclitaxel, абсолютният брой гранулоцити при пациента трябва да е поне  $1,5 \times 10^9/l$ .

Овариален карцином (комбинирана терапия):

**Възрастни:** При комбинирането на gemcitabine + carboplatin се препоръчва следният режим на дозиране: През 1 и 8 ден от всеки 21-дневен терапевтичен цикъл,  $1000 \text{ mg/m}^2$  gemcitabine се прилага в 30-минутна инфузия. На първия ден след приложението на gemcitabine, се прилага carboplatin, до постигане област под кривата (AUC) от  $4 \text{ mg/ml/min}$ .

В зависимост от степента на индивидуалната токсичност, дозата може да бъде намалена при следващия цикъл или в рамките на настоящия цикъл.

Недребноклетъчен карцином на белите дробове (комбинирана терапия):

**Възрастни:** Проучено е приложението на два терапевтични цикъла на комбинацията gemcitabine + cisplatin – единият с продължителност три седмици, другият – четири.



При три-седмичния терапевтичен цикъл, дозата на gemcitabine е  $1250 \text{ mg/m}^2$  като 30-минутна интравенозна инфузия, на 1 и 8 ден от всеки 21-дневен цикъл.

В зависимост от степента на индивидуалната токсичност, дозата може да бъде намалена при следващия цикъл или в рамките на настоящия цикъл.

При четири-седмичния терапевтичен цикъл, дозата на gemcitabine е  $1000 \text{ mg/m}^2$ , като 30-минутна интравенозна инфузия, на 1, 8 и 15 ден от всеки 28-дневен цикъл.

В зависимост от степента на индивидуалната токсичност, дозата може да бъде намалена при следващия цикъл или в рамките на настоящия цикъл.

Cisplatin е прилаган в доза между  $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$  веднъж на всеки 3 или 4 седмици.

Недребноклетъчен карцином на белите дробове (монотерапия):

**Възрастни:** Препоръчваната доза gemcitabine е  $1000 \text{ mg/m}^2$ , прилаган като 30-минутна интравенозна инфузия. Тя се прилага 1 път седмично в продължение на 3 седмици, последвано от едно-седмична почивка. Този четири-седмичен курс се повтаря.

В зависимост от степента на индивидуалната токсичност, дозата може да бъде намалена.

Карцином на панкреаса:

**Възрастни:** Препоръчваната доза gemcitabine е  $1000 \text{ mg/m}^2$ , прилаган като 30 минутна инфузия. Тя се прилага 1 път седмично в продължение на 7 седмици, последвано от едно-седмична почивка. За последващи лечебни курсове, веднъж-седмичната инфузия се прилага в продължение на три последователни седмици, последвана от една седмица почивка.

В зависимост от степента на индивидуалната токсичност, дозата може да бъде намалена при следващия цикъл или в рамките на настоящия цикъл.

Проследяване, коригиране или повишение на дозата и преустановяване на лечението:

Преди прилагане на всяка доза броят на тромбоцитите, левкоцитите и гранулоцитите трябва да се проследява (виж т. 4.4). Ако е необходимо дозата трябва да бъде намалена или лечението временно да се преустанови в началото на появата на хематологични нежелани реакции.

Намаляването на дозата на gemcitabine през 8 и/или 15 ден в резултат на хематологична токсичност следва да се извърши в съответствие с насоките, представени в Таблицы 1-3 по-долу.

Таблица 1: Коригиране на дозата на gemcitabine през 8 и/или 15 ден при случаи на карцином на пикочния мехур, недребноклетъчен карцином на белите дробове и карцином на панкреаса

Абсолютен брой гранулоцити ( $\times 10^9/l$ )		Брой тромбоцити ( $\times 10^9/l$ )	Дозировка
> 1	и	> 100	100 % от препоръчваната доза
0,5 – 1	или	50 – 100	75 % от препоръчваната доза
< 0,5	или	< 50	Прекратяване на лечението*



Таблица 2: Кориждане на дозата на gemcitabine на 8 ден при пациенти с карцином на млечната жлеза

Абсолютен брой гранулоцити ( $\times 10^9/l$ )		Брой тромбоцити ( $\times 10^9/l$ )	Дозировка
$\geq 1,2$	и	$> 75$	100 % от препоръчаната доза
$1 - < 1,2$	или	$50 - 75$	75 % от препоръчаната доза
$0,7 - < 1$	и	$\geq 50$	50 % от препоръчаната доза
$< 0,7$	или	$< 50$	Прекратяване на лечението*

Таблица 3: Кориждане на дозата на gemcitabine на 8 ден при пациенти с овариален карцином

Абсолютен брой гранулоцити ( $\times 10^9/l$ )		Брой тромбоцити ( $\times 10^9/l$ )	Дозировка
$\geq 1,5$	и	$\geq 100$	100 % от препоръчаната доза
$1 - < 1,5$	или	$75 - 99$	50 % от препоръчаната доза
$< 1$	или	$< 75$	Прекратяване на лечението*

\*Лечението може да бъде продължено на 1-я ден от следващия терапевтичен цикъл.

При поява на следните хематологични токсични нежелани реакции, дозата при последващите лечебни цикли следва постепенно да бъде титрирана до едно дозово ниво (виж Таблица 4).

- Абсолютен брой неутрофили  $< 0,5 \times 10^9/l$  за повече от 5 дни
- Абсолютен брой неутрофили  $< 0,1 \times 10^9/l$  за повече от 3 дни
- Фебрилна неутропения, т.е. температура  $\geq 38^\circ C$ , абсолютен брой неутрофили  $< 1,0 \times 10^9/l$ , налагащи хоспитализация и приложение на интравенозен антибиотик.
- тромбоцити  $< 25 \times 10^9/l$
- 1-седмично отлагане на следващия терапевтичен курс поради установена токсичност.

Таблица 4: Дози на gemcitabine и carboplatin

Дози	0	- 1	- 2
Gemcitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> на 1 и 8 ден	800 mg/m <sup>2</sup> на 1 и 8 ден	800 mg/m <sup>2</sup> на 1 ден
Carboplatin	AUC 4,0 на 1 ден	AUC 4,0 на 1 ден	AUC 4,0 на 1 ден

По време на лечението с gemcitabine, чернодробната и бъбречната функция, както и нивата на трансаминазите (AST/ALT) и серумния креатинин, трябва редовно да се проследяват за не-хематологична токсичност. В зависимост от индивидуалната поносимост, дозата може да бъде намалена по време на текущия или следващия терапевтичен цикъл. Редуцираната доза се прилага до намаляване признаците на токсичност.

Пациенти в старческа възраст:

Gemcitabine се понася добре от пациентите на възраст над 65 години. Не е необходимо намаляване на дозата при тях, макар че клирънса и елиминационният полуживот на Gemcitabine са повлияни от възрастта.



### Деца:

Безопасността и ефективността на gemcitabine не са установени, затова употребата му не се препоръчва.

### Пациенти с нарушена чернодробна и бъбречна функция:

Gemcitabine трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функция. Проведени са проучвания при пациенти с умерени чернодробни или бъбречни нарушения, при които коригиране на дозата не е било необходимо. Няма данни за пациенти с тежки нарушения (виж т. 4.4 и т. 4.8).

### Приложение:

Gemcitabine трябва да се разтвори и след това разреди преди употреба (виж т. 6.6). Инфузията на gemcitabine се понася добре, като само в няколко случая е наблюдавана реакция на мястото на приложението, следователно може да се прилага в амбулаторни условия.

## 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарственото вещество (gemcitabine) или към някои от помощните вещества.
- Приложение по време на кърмене.
- Едновременно приложение с ваксина срещу жълта треска (виж т. 4.5 и т. 4.8).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

### Общи

Лечението с gemcitabine трябва да бъде предписано от или след консултация със специалист, притежаващ значителен опит в лечението с цитотоксични лекарствени продукти. Пациентите лекувани с Gemcitabine трябва да се проследяват внимателно. Трябва да има налични лабораторни условия за проследяване състоянието на пациентите. Може да се наложи лечение на пациенти с проявени токсични нежелни реакции.

Установено е, че удължаването на времето на инфузия и повишаването честотата на дозите повишават токсичността.

### Живи атенюирани ваксини и phenytoin

Най-общо този лекарствен продукт не трябва да се прилага заедно с живи атенюирани ваксини и phenytoin.

### Лъчелечение

Виж т. 4.5.

### Пациенти с чернодробни и бъбречни увреждания

Gemcitabine не може да се прилага при пациенти с умерени до тежки чернодробни или тежки бъбречни увреждания (виж т. 4.2 и т. 4.8). Gemcitabine трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леки чернодробни увреждания и такива с леки до умерени бъбречни увреждания, тъй като няма достатъчно информация от клиничните проучвания, предполагаща ясни препоръки относно дозировка при тези пациенти. Приложението на gemcitabine при пациенти с анамнеза за чернодробни увреждания, хепатит, злоупотреба с алкохол или чернодробна цироза може да доведе до тежки нежелни налична чернодробна дисфункция.



Въз основа малкото налични данни, не са наблюдавани важни ефекти върху фармакокинетичните свойства на gemcitabine при пациенти с лека до умерена бъбречна дисфункция (гломерулна филтрация: 30-80 ml/min). Наблюдавани са няколко случая на бъбречна недостатъчност, включително хемолитичен уремичен синдром. При пациенти с нарушена бъбречна функция, gemcitabine трябва да се прилага с повишено внимание (виж т. 4.8). Лечението с gemcitabine трябва да се преустанови при първи признаци на микроангиопатична хемолитична анемия, както и в случаи на рязко спадане на нивата на хемоглобин с придружаваща тромбоцитопения, повишаване на серумния билирубин, серумния креатинин, урея или LDH. Бъбречната недостатъчност може и да не е обратима, дори при преустановяване на терапията, и може да се наложи диализно лечение. Употребата на gemcitabine се свързва с реактивация на потенциално фатален вирусен хепатит В. При рискови пациенти, предписването на gemcitabine трябва да се предшества от вирусологично изследване, с цел съответно лечение при необходимост.

Лъчелечение в панкреасната област последващо 4 или повече седмици лечение с gemcitabine, което продължава заедно с лъчелечението излага пациентите на повишен риск от развитие на чернодробна некроза.

#### Пациенти с компрометирана костно-мозъчна функция

При пациенти с нарушена костно-мозъчна функция, лечението трябва да започне с повишено внимание. Както при други цитотоксични терапии, рискът от кумулативна костно-мозъчна супресия трябва да се прецени, когато терапия с gemcitabine се прилага съвместно с друга химиотерапия. Gemcitabine може да потисне костно-мозъчната функция, което се манифестира с левкопения, тромбоцитопения и анемия.

Трябва да се разгледа възможността за преустановяване или промяна на лечението при поява на потисната костно-мозъчна функция причинена от лечението. Насоките за промяна в дозировката са представени в т. 4.2 по-горе. Възможно е броят на периферните кръвни клетки да продължи да спада дори след прекратяването приема на лекарството.

#### Дихателни нарушения

Рядко има съобщения за настъпили белодробни ефекти, понякога тежки (каквито са белодробния оток, интерстициалната пневмония, или респираторния дистрес синдром при възрастни), във връзка с прилагането на терапия с gemcitabine (виж т. 4.8). Етиологията на тези ефекти не е изяснена. В случай на развитие на тежки белодробни ефекти (белодробен оток, интерстициална пневмония или респираторен дистрес синдром при възрастни), gemcitabine трябва да се преустанови. Ранното започване на поддържащи мерки могат да подобрят състоянието. Рискът от настъпване на белодробни нежелани реакции се оказва по-висок при пациенти с карцином на белите дробове и белодробни метастази, отколкото при други видове тумори, което трябва да се вземе под внимание при лечението на този тип пациенти.

#### Кръв и лимфна система

Преди приема на всяка доза, трябва да се извърши изследване на тромбоцитите, левкоцитите и гранулоцитите (виж т. 4.2). Броят на елементите в периферната кръв е възможно да продължи да спада след прекратяването на лечението с gemcitabine.

При поява на кръвоизлив, инфузията незабавно трябва да се спре и да се включи отново в друг кръвоносен съд. Пациентът трябва да се проследи внимателно след приложение на лекарството.

#### Съдови увреждания

Поради риска от настъпване на сърдечно и/или съдово нарушение, причинено от gemcitabine, особено внимание трябва да се отдели на пациенти с анамнез за съдово заболяване.



Gemcitabine следва да се прилага с внимание и при пациенти със синдром на Рейно или склеродермия, поради повишения риск от периферна съдова исхемия.

#### Микроангиопатична хемолитична анемия

Лечението на gemcitabine трябва да се преустанови при първите признаци на който и да е от симптомите на микроангиопатична хемолитична анемия, каквито са внезапното спадане на хемоглобина, придружено от тромбоцитопения, повишаване на серумния билирубин, серумния креатинин, уреята в кръвта, или LDH, които говорят за развитие на хемолитичен уремичен синдром (виж т. 4.8). Бъбречната недостатъчност може да не е обратима, дори след прекратяване на терапията, и може да се наложи прилагането на диализа.

#### Кожни увреждания

Повишен е рискът от поява на кожни възпалителни реакции при пациенти с лимфедем, анамнеза за облъчване или дълбока венозна тромбоза (виж т. 4.8).

#### Контрацепция

Жени в детородна възраст, както и мъжете трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението (виж т. 4.6.).

Degcin 200 mg прах за инфузионен разтвор:

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във всеки флакон, следователно той практически не съдържа натрий.

Degcin 1 g прах за инфузионен разтвор:

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във всеки флакон, следователно той практически не съдържа натрий.

### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

#### Лъчетерапия:

##### При едновременно приложение на лъчелечение с gemcitabine (приложени в интервал $\leq 7$ дни)

Токсичността на подобна комбинирана терапия зависи от множество различни фактори, в това число дозата на gemcitabine и честотата на приложение, прилаганата доза на облъчване, подготовката за лъчелечение, вида на облъчената тъкан и обема подадена радиация. В предклинични и клинични проучвания, gemcitabine показва радиосенсibiliзираща активност.

При едно проучване, в което на всеки от пациентите с недребноклетъчен карцином на белите дробове е дадена доза до  $1000 \text{ mg/m}^2$  gemcitabine за не повече от 6 последователни седмици в комбинация с облъчване на гръдната област, токсичността е изразена под формата на тежък и евентуално живото-застрашаващ мукозит (по-специално езофагит и пневмония), особено при пациентите, получаващи голям обем радиация (средния терапевтичен обем =  $4795 \text{ cm}^3$ ). Последващи проучвания показват, че по-целесъобразно е да се прилагат по-ниски дози gemcitabine в съчетание с едновременна радиотерапия с предсказуема токсичност.

В проучване фаза II, торакално лъчелечение с доза 66 Gy е проведено едновременно с приложението на gemcitabine ( $600 \text{ mg/m}^2$  четири пъти) и cisplatin ( $80 \text{ mg/m}^2$  четири пъти) повече от 6-седмичен период.



Оптималната схема на дозиране за безопасно приложение на gemcitabine заедно с терапевтични дози лъчелечение все още не е установена.

При последващо приложение на лъчелечение след gemcitabine (приложени в интервал > 7 дни):

Не е наблюдавана повишена токсичност при приложение на gemcitabine при пациенти, получавали лъчелечение, освен късни токсични прояви на лъчелечението. Данните показват, че приложението на gemcitabine може да се започне след отзвучаване на остри реакции от лъчелечението или поне седмица след облъчването. Наличната информация не показва повишена токсичност след лъчетерапия, последваща приложение на gemcitabine.

Взаимодействия, общи за всички цитотоксични лекарства:

Поради повишения риск от тромбоза в случай на заболявания, придружени с оточност, приложението на антикоагулантни лекарства е често срещано. Високата строго специфична индивидуална коагулабилност при различни заболявания, и възможното взаимодействие между пероралните антикоагуланти и антикарциномните химиотерапевтици изисква по-често проследяване на INR (International Normalised Ratio, Международно нормализирано отношение), в случай, че е решено пациентът да приема перорални антикоагуланти.

Противопоказано едновременно приложение (виж т. 4.3):

**Ваксина против жълта треска:** риск от фатално генерализиране на ваксинална болест.

Не се препоръчва едновременното приложение на:

**Живи атенюирани ваксини (освен за жълта треска):** риск от системно, евентуално фатално заболяване. Рискът е повишен при вече имunosупресирани индивиди поради подлежащо заболяване. Да се използват инактивирани ваксини в случай, че съществуват (полиомиелит).

**Phenytoin:** Риск от обостряне на конвулсиите в резултат на намалената резорбция на phenytoin в гастро-интестиналния тракт от цитотоксичното лекарство или риск от увеличаване на токсичността или загубата на ефективността на цитотоксичното лекарство поради увеличаване му чернодробен метаболизъм, причинен от phenytoin.

Повишено внимание при едновременното приложение на:

**Ciclosporine, Tacrolimus:** Тежка имunosупресия с риск от лимфопролиферация.

## 4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за приложение на gemcitabine при бременни. Проучвания върху животни показват токсичност върху репродуктивната функция (виж т. 5.3). По време на бременността, особено през първия триместър, цитотоксични лекарствени продукти следва да се прилагат само при неоспоримо показание и в случаите, когато възможната полза от лечението надхвърля рисковете за плода. Ето защо, за предпазване от забременяване жените в детородна възраст и мъжете трябва да ползват ефективни контрацептивни средства за периода и три месеца след преустановяване на терапията. Мъжете следва да бъдат посъветвани да потърсят начин за криоконсервиране на спермата преди лечението поради възможност от загуба на фертилитет.

Кърмене:

Не е известно дали gemcitabine се екскретира в кърмата. Кърменето е противопоказано поради потенциални увреждащи ефекти върху новороденото. Отбиването е необходимо в случай, когато лечението с gemcitabine през периода на кърменето е наложително.





### Фертилитет:

Няма данни за ефекта на gemcitabine върху фертилитета при човека. При животни са наблюдавани нежелани реакции на gemcitabine (виж т. 5.3).

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Gemcitabine повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Затова, дори приет по предписание, gemcitabine може да повлияе вниманието до такава степен, че способността за шофиране и работа с машини да бъде нарушена. Това е валидно особено при едновременна употреба на алкохол.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции намерени в докладите от клиничните проучвания и спонтанните доклади след пускане на лекарството на пазара са показани по-долу.

В рамките на всяка група, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред на значение.

Изброените по-долу нежелани реакции са разделени в следните категории по честота:

Много чести:	$\geq 1/10$
Чести:	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Не-чести:	$\geq 1/1000$ до $< 1/100$
Редки:	$\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$
Много редки:	$< 1/10\ 000$ , неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни)

### **Кардиологични увреждания**

*Много редки* Миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, аритмия (преобладаващо надкамерна).

### **Увреждания на кръвта и лимфната система**

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

*Чести* Фебрилна неутропения.

*Много редки* Тромбоцитоза.

### **Увреждания на нервната система**

*Чести* Главоболие, сънливост, безсъние.

*Много редки* Мозъчно-съдови инциденти.

### **Дихателни, торакални и медиастинални увреждания**

*Много чести* Диспнея.

*Чести* Кашлица, ринит.

*Нечести* Белодробен оток, бронхоспазъм (виж т. 4.3), интерстициална пневмония (виж т. 4.4).

*Редки* Респираторен дистрес синдром при възрастни (виж т. 4.4)

### **Гастро-интестинални увреждания**

*Много чести* Гадене, повръщане.

*Чести* Мукозит, стоматит, диария и запек.

*Много редки* Ишемичен колит.



### **Бъбречни и уринарни увреждания**

*Много често* Лека протеинурия, хематурия.

*Редки* Бъбречна недостатъчност, хемолитичен уремичен синдром (виж т. 4.4).

### **Увреждания на кожата и подкожната тъкан**

*Много често* Кожни обриви, често придружени от пруритус.

*Чести* Изпотяване, пруритус, алопеция.

*Редки* Лющене, мехури и оформяне на язви.

*Много редки* Тежки кожни реакции, включително излющване и булозни кожни ерупции, включително синдром на Lyell и синдром на Stevens-Johnson. Възпалителни кожни реакции, клинично насочващи към инфекциозен целулит или еризипел (виж т. 4.4).

### **Мускуло-скелетни и увреждания на съединителната тъкан**

*Чести* Миалгия, болки в гърба.

### **Нарушения на метаболизма и храненето**

*Чести* Загуба на апетит.

### **Нараняване, отравяне и процедурни усложнения**

*С неизвестна честота* Радиационно увреждане и късни токсични прояви на лъчелечението (виж т. 4.5) (не може да се преценяват въз основа наличните данни).

### **Съдови нарушения**

*Редки* Хипотония.

*Много редки* Клинични признаци на периферен васкулит или гангрена.

### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

*Много често* Оток/Периферен оток, грипо-подобни реакции. Най-често срещаните симптоми са: треска, главоболие, болки в гърба, тремор, миалгия, астения, неразположение и загуба на апетит. Освен това, има съобщения за кашлица, ринит, тенденция към изпотяване и безсъние.

*Чести* Треска, втрисане, астения и оток на лицето.

*Редки* Реакция на мястото на инжектиране (най-често лека по характер).

### **Нарушения на имунната система**

*Много редки* Анафилактоидни реакции.

### **Хепатобилиарни нарушения**

*Много често* Повишени трансаминази (AST, ALT) и алкална фосфатаза.

*Чести* Повишен билирубин.

*Редки* Повишена гама-глутамил трансфераза (GGT).

*Много редки* Тежка хепатотоксичност, включително чернодробна недостатъчност и смърт (виж т. 4.4).

### **Нежелани лекарствени реакции, последващи комбинирана терапия**

#### **Gemcitabine и paclitaxel:**

Наблюдавано е повишение в следните случаи – Степен 3 и 4 (gemcitabine и paclitaxel в сравнение с paclitaxel самостоятелно) както следва:

#### *Хематологична токсичност:*

хемоглобин (Степен 3: 5,7 % в сравнение с 1,9 %; Степен 4: 1,1 % в сравнение с 0,1 %)



тромбоцити (Степен 3: 5,3 % в сравнение с 0 %; Степен 4: 0,4 % в сравнение с 0 %);  
неутрофили/гранулоцити (Степен 3: 31,3 % в сравнение с 4,2 %; Степен 4: 17,2 % в сравнение с 6,6 %);  
фебрилна неутропения (Степен 3: 4,6 % в сравнение с 1,2 %; Степен 4: 0,4 % в сравнение с 0 %).

*Не-хематологична токсичност:*

уморяемост (Степен 3: 5,7 % в сравнение с 1,2 %; Степен 4: 0,8 % в сравнение с 0,4 %);  
диария (Степен 3: 3,1 % в сравнение с 1,9 %; Степен 4: 0 % в сравнение с 0 %).

Честотата на степените 3 и 4 хематологична токсичност, особено неутропения, се повишава когато gemcitabine се ползва в комбинация с racitaxel. Повишението на честотата на тези нежелани лекарствени реакции, обаче, не е свързано с повишена честота на инфекции или хеморагични инциденти.

Уморяемост и фебрилна неутропения се наблюдават по-често при комбиниране на gemcitabine с racitaxel. Уморяемостта, която не е асоциирана с анемия, обикновено отшумява след първия цикъл.

**Gemcitabine и cisplatin:**

Повишение е отчетено при следните случаи Степен 3 и 4 (gemcitabine + cisplatin в сравнение с MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, и cisplatin)) както следва:

*Хематологична токсичност:*

хемоглобин (Степен 3: 24 % в сравнение с 16 %; Степен 4: 4 % в сравнение с 2 %);  
тромбоцити (Степен 3: 29 % в сравнение с 8 %; Степен 4: 29 % в сравнение с 13 %).

*Не-хематологична токсичност:*

Гадене и повръщане (Степен 3: 22 % в сравнение с 19 %; Степен 4: 0 % в сравнение с 2 %);  
диария (Степен 3: 3 % в сравнение с 8 %; Степен 4: 0 % в сравнение с 1 %);  
инфекция (Степен 3: 2 % в сравнение с 10 %; Степен 4: 1 % в сравнение с 5 %);  
стоматит (Степен 3: 1 % в сравнение с 18 %; Степен 4: 0 % в сравнение с 4 %).

**Gemcitabine и carboplatin:**

Повишение е отчетено при следните случаи Степен 3 и 4 (gemcitabine + carboplatin в сравнение с carboplatin самостоятелно) както следва:

*Хематологична токсичност:*

хемоглобин (Степен 3: 22,3 % в сравнение с 5,7 %; Степен 4: 5,1 % в сравнение с 2,3 %);  
неутрофили (Степен 3: 41,7 % в сравнение с 10,9 %; Степен 4: 28,6 % в сравнение с 1,1 %);  
тромбоцити (Степен 3: 30,3 % в сравнение с 10,3 %; Степен 4: 4,6 % в сравнение с 1,1 %).

*Не-хематологична токсичност:*

хеморагия (Степен 3: 1,8 % в сравнение с 0 %; Степен 4: 0 % в сравнение с 0 %);  
фебрилна неутропения (Степен 3: 1,1 % в сравнение с 0 %; Степен 4: 0 % в сравнение с 0 %);  
инфекция без неутропения (Степен 3: 0,6 % в сравнение с 0 %; Степен 4: 0 % в сравнение с 0 %).

#### 4.9 Предозиране

Няма антидот на gemcitabine. Единични дози до 5,7 g/m<sup>2</sup> са приложени на всеки две седмици като 30-минутна интравенозна инфузия с клинично приемлива токсичност. В случай на предполагаемо предозиране трябва да се проследява броя на тромбоцитите и ако е необходимо да се започне съответното лечение.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антимераболити, пиримидинови аналози,  
АТС код: L01BC05.

#### Цитотоксична активност в клетъчни култури:

Gemcitabine демонстрира значителна цитотоксична активност към множество култури на миши и човешки туморни клетки. Показва клетъчно-фазова специфичност, първично унищожавайки клетки, претърпяващи ДНК-синтез (S-фаза) и при определени условия блокира прогресията на клетките чрез осъществяване на G1/S-фазови връзки. *In vitro*, цитотоксичната активност на gemcitabine е едновременно зависима от концентрация и време.

#### Антитуморна активност при предклинични модели:

При животински туморни модели, антитуморната активност на gemcitabine е зависима от схемата. По принцип е установено, че лечението през 3 или 4-дневни интервали е по-ефективно и/или по-малко токсично от дневното приложение на gemcitabine.

#### Клетъчен метаболизъм и механизъм на действие:

Gemcitabine (dFdC) се метаболизира вътреклетъчно от нуклеозидни кинази до активните дифосфатни (dFdCDP) и трифосфатни (dFdCTP) нуклеозиди. Цитотоксичната активност на gemcitabine изглежда се дължи на инхибиране на ДНК-синтеза от действието на двата dFdCDP и dFdCTP. Първо, dFdCDP инхибира рибонуклеотидната редуктаза, единствено отговорна за катализирането на реакции, които генерират дезоксинуклеозидните трифосфати при синтеза на ДНК. Инхибирането на този ензим от dFdCDP причинява намаляване концентрацията на дезоксинуклеозидите общо, и в частност на dCTP. Второ, dFdCTP се свързва с dCTP с цел инкорпориране в ДНК (само-потенциране). Подобно, минимално количество gemcitabine може да бъде инкорпорирано и в РНК. Следователно, намаляването на вътреклетъчната концентрация на dCTP потенцира инкорпорирането на dFdCTP в ДНК. ДНК-полимеразата епсилон е основно неспособна да измести gemcitabine и поднови образуването на ДНК-веригите. След като gemcitabine се инкорпорира в ДНК, един допълнителен нуклеотид се добавя в нарастващите ДНК-вериги. След това добавяне на практика се установява пълно инхибиране на по-нататъшния ДНК-синтез (маскирано верижно терминиране). След инкорпориране в ДНК, gemcitabine индуцира процеса на програмирана клетъчна смърт, познат като апоптоза.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Фармакокинетика на Gemcitabine:

Фармакокинетиката на gemcitabine е била проучена при 353 пациенти в седем проучвания. 121 жени и 232 мъже са на възраст от 29 до 79 години. От тези пациенти приблизително 45% имат недребноклетъчен карцином на белите дробове и 35 % са с диагностициран карцином на панкреаса. Следните фармакокинетични параметри са проследени при дози от 500 до 2,592 mg/m<sup>2</sup>, които са били вливани от 0,4 до 1,2 часа.

Пикова плазмена концентрация (получена до 5 минути преди края на инфузията): 3,2 до 45,5 µg/ml.

Обем на разпределение в централния компартмент: 12,4 l/m<sup>2</sup> при жени и 12,4 l/m<sup>2</sup> при мъже (между-индивидуалната вариабилност е 91,9 %).



*Обем на разпределение в периферния компартмент: 47,4 l/m<sup>2</sup>.*

Обемът на разпределение в периферния компартмент не зависи от пола.

*Свързване с плазмените протеини: Незначително.*

*Системен клирънс: В границите 29,2 l/hr/m<sup>2</sup> до 92,2 l/hr/m<sup>2</sup> в зависимост от пола и възрастта (между-индивидуалната вариабилност е 52,2 %). К्लрънсът при жените е приблизително 25 % по-нисък от стойностите при мъжете. Макар и бърз, к्लрънсът при жените и мъжете изглежда намалява с възрастта. При препоръчаната доза gemcitabine от 1000 mg/m<sup>2</sup> прилагана като 30 минутна инфузия, по-ниските стойности на к्लрънса при жените и мъжете не би трябвало да налага намаляване на дозата gemcitabine.*

*Полуживот: В границите 42 до 94 минути в зависимост от възрастта и пола. При препоръчителната схема на дозиране, елиминирането на gemcitabine теоретично трябва да завърши 5 до 11 часа след началото на инфузията. Gemcitabine не кумулира, освен ако не се прилага веднъж седмично.*

*Екскреция на урина: по-малко от 10 % се екскретира в непроменен вид.*

*Бъбречен клирънс: 2-7 l/h/m<sup>2</sup>.*

*Метаболизъм:*

Gemcitabine се метаболизира бързо от цитидин деаминазата в черния дроб, бъбреците, кръвта и другите тъкани.

Вътреклетъчният метаболизъм на gemcitabine продуцира gemcitabine моно-, ди- и трифосфати (dFdCMP, dFdCDP и dFdCTP), от които dFdCDP и dFdCTP се смятат за активни. Тези вътреклетъчни метаболити не са установени в плазмата или урината.

Първичният метаболит, 2'-дезоксидифлуороуридин (dFdU), не е активен и се открива в плазмата и урината.

#### **Фармакокинетика на dFdCTP:**

Този метаболит се открива в мононуклеарните клетки на периферната кръв и посочената по-долу информация се отнася до тях.

Терминален полуживот: 0,7-12 часа.

Вътреклетъчните концентрации нарастват пропорционално на дозите gemcitabine 35-350 mg/m<sup>2</sup>/30 мин, което дава концентрацията в стабилно състояние 0,4-5 µg/ml. При плазмени концентрации на gemcitabine над 5 µg/ml, нивата на dFdCTP не нарастват, което предполага, че образуването в тези клетки е достатъчно. Плазмените концентрации на първоначалното вещество следвайки доза 1000 mg/m<sup>2</sup>/30 мин надвишават 5 µg/ml приблизително 30 минути след края на инфузията, и по-високи с 0,4 µg/ml при всеки следващ час.

#### **Фармакокинетика на dFdU:**

*Пикова плазмена концентрация (3-15 минути след края на 30-минутна инфузия, 1000 mg/m<sup>2</sup>): 28-52 µg/ml.*

*Равновесна концентрация след едноседмично дозиране: 0,07-1,12 µg/ml без ясно кумулиране.*

*Трифазна плазмена концентрация в сравнение с времевата крива среден полуживот на терминалната фаза: 65 часа (33-84 часа).*



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

Среден обем на разпределение в централния компартмент: 18 l/m<sup>2</sup> (11-22l/m<sup>2</sup>).

Среден обем на разпределение в стабилно състояние (V<sub>ss</sub>): 150 l/m<sup>2</sup> (96-228 l/m<sup>2</sup>).

Тъканно разпределение: широко.

Среден установен клиърънс: 2,5 l/h/m<sup>2</sup> (1-4 l/h/m<sup>2</sup>).

Екскреция с урината: цялото количество.

Абсолютно елиминиране: Възстановено количество в рамките на една седмица: 92 %-98 %, от които 99 % е dFdU; 1 % от дозата се екскретира с фекалиите.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

При до 6 месечни проучвания на хронична токсичност на миши и кучешки модели, най-значителната находка е промяната в хемопоезата. Тези промени се свързват с цитотоксичните свойства на веществото и са обратими при преустановяване на лечението. Ефектът е зависим от размера и честотата на приложение на дозата.

Дългосрочни проучвания при животни, изучаващи карциногенния потенциал на gemcitabine не са провеждани. Gemcitabine показва мутагенен потенциал при in vitro и in vivo изследвания. При репродуктивни проучвания на няколко животински вида са наблюдавани тератогенни и фетотоксични ефекти (цепнато небце, обща белодробна артерия, липса на жлъчен мехур, намалена преживяемост на плода) при дози, по ниски от установената за човека терапевтична доза. Освен това, gemcitabine причинява хипосперматогенеза при мъжки миши индивиди, зависимо от обема и честотата на приложение на дозата. Докато при проучвания на животни са установени gemcitabine-индуцирани промени във фертилитета на мъжките индивиди, при женските не са наблюдавани подобни промени.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### **Dercin 200 mg powder for solution for infusion**

Манитол (E 421)

Натриев ацетат трихидрат

Натриев хидроксид (за рН-корекция)

Хлороводородна киселина (за рН-корекция)

#### **Dercin 1 g powder for solution for infusion**

Манитол (E 421)

Натриев ацетат трихидрат

Натриев хидроксид (за рН-корекция)

Хлороводородна киселина (за рН-корекция)



## 6.2 Несъвместимости

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

## 6.3 Срок на годност

*Неразреден:*

30 месеца.

*След разреждане:*

Химическата и физическата стабилност след разреждане е 24 часа при температура 30°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът следва да се използва веднага. Ако не се приложи незабавно, времето и условията за съхранение на разредения продукт преди употреба са отговорност на лицето, подготвящо го и нормално не би следвало да са по-дълги от 24 часа при 30°C.

Разтвореният gemcitabine не трябва да се поставя в хладилник, тъй като това води до кристализиране.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Не се изискват специални условия на съхранение.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, виж т. 6.3.

## 6.5 Данни за опаковката

**Dercin 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 бутилбромид каучук.

Опаковка: 1 флакон от 10 ml

**Dercin 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 бутилбромид каучук.

Опаковка: 1 флакон от 50 ml.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подготовка на разтвора:

Физиологичен разтвор без консервиращи агенти е единственият разтворител, одобрен за разтваряне на инфузионен разтвор на gemcitabine. Въпреки, че не е наблюдавана несъвместимост, смесването на gemcitabine с други вещества при разтварянето или приложението не се препоръчва. След разреждане, горната граница на концентрация на gemcitabine е 38 mg/ml. Разреждане до концентрации над 38 mg/ml може да доведе до непълно разтваряне и следва да се избягва.

За разтваряне на продукта, 5 ml (минимум) или 25 ml (минимум) от 0,9% физиологичен разтвор се прибавя към 200 mg флакон или 1 g флакон, съответно (в двата случая)



крайна концентрация от 38 mg/ml и обем на изместване 0,26 ml или 1,3 ml съответно). По време на подготовката на разтвора, разтворителят трябва да се прибавя бавно върху стената на флакона. След това се разклаща за да се разтвори. Възможно е по-натъгъшно разреждане с 0,9 % физиологичен разтвор.

След разреждане, инфузионният разтвор трябва да се прецени визуално за наличие на частици материя и обезцветяване. Могат да се използват само бистри разтвори без наличие на видими суспендирани частици.

#### Работа с разтвора:

Трябва да се спазват стандартните процедури за разреждане на цитотоксични лекарства. Подготовката на разтвори за инжектиране на цитотоксични лекарства трябва да се извършва от обучен специализиран персонал с познания за ползваните лекарства, в условия, осигуряващи предпазване на околната среда и, в частност, предпазване на персонала, работещ с инфузионните разтвори. Наложително е да се осигури специално помещение за подготовка. Забранено е тютюнопушенето, внасянето на храни и напитки в това помещение.

Персоналът трябва да е снабден със съответните материали за работа, особено престилки с дълги ръкави, предпазващи маски, бонета, защитни очила, стерилни ръкавици за еднократна употреба, защитни покривки на работните площи и торби за събиране на отпадъците.

Подготовка на цитотоксични лекарствени продукти не трябва да се извършва от бременни. Ако се допусне продуктът да влезе в контакт с очите, може да се предизвика тежко раздразнение. При такъв случай очите трябва незабавно обилно да се изплакнат. Необходима е консултация със специалист, ако дразненето персистира. При контакт на продукта с кожата, изплакнете засегнатата област обилно с вода. Екскременти и повърнати материи трябва да се обработват с внимание.

#### Унищожаване:

Всички материали свързани с подготовката, приложението или влизащи по друг начин в контакт с gemcitabine трябва да бъдат унищожени съгласно болничните стандартни оперативни процедури, приложими за цитотоксични лекарства, в съответствие със законите за унищожаване на опасни отпадни продукти.

## **7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EGIS Pharmaceuticals PLC  
H-1106, Keresztúri út 30-38.  
BUDAPEST, УНГАРИЯ

## **8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

