

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gemcitabine Accord 200 mg powder for solution for infusion
Гемцитабин Акорд 200 mg прах за инфузионен разтвор
Gemcitabine Accord 1 g powder for solution for infusion
Гемцитабин Акорд 1 g прах за инфузионен разтвор

ДОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	П-5193-5192 / 16.06.09
доблячо:	37 / 19.05.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа:

Gemcitabine Accord 200 mg прах за инфузионен разтвор – Гемцитабин хидрохлорид (*Gemcitabine hydrochloride*), еквивалентен на 200 mg гемцитабин. Съдържа приблизително 0,15 mmol (3,5 mg) натрий. Един ml разреден инфузионен разтвор (виж раздел 6.6) съдържа 38 mg гемцитабин (като хидрохлорид).

Gemcitabine Accord 1 g прах за инфузионен разтвор – Гемцитабин хидрохлорид (*Gemcitabine hydrochloride*), еквивалентен на 1 g гемцитабин. Съдържа приблизително 0,75 mmol (17,5 mg) натрий. Един ml разреден инфузионен разтвор (виж раздел 6.6) съдържа 38 mg гемцитабин (като хидрохлорид).

За пълен списък на помощните вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.
Бял до светлосив прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

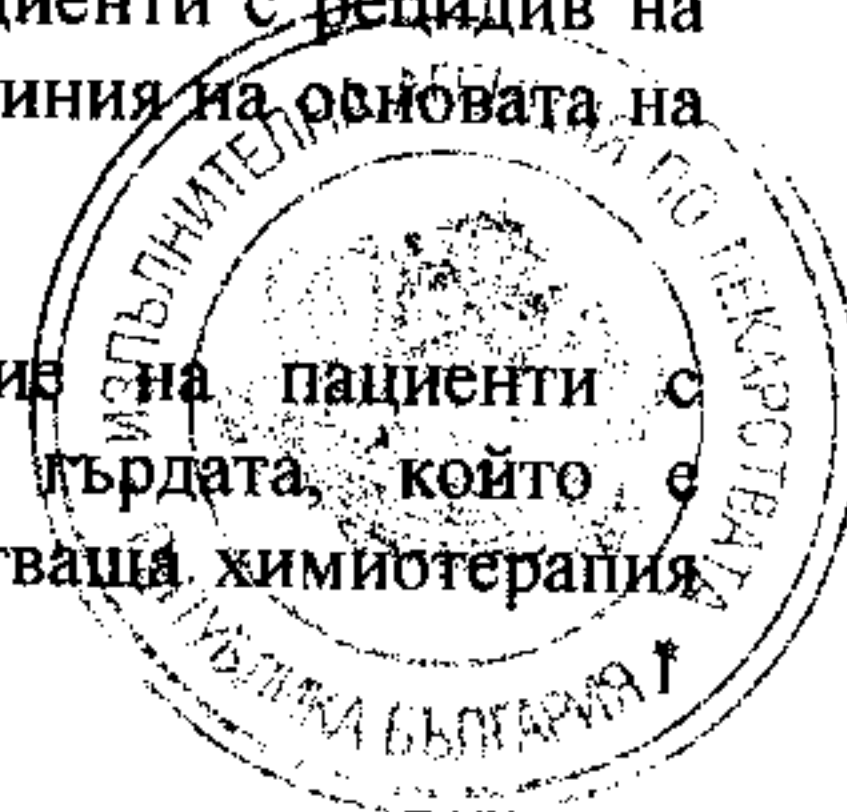
Гемцитабин е показан за лечение на локално напреднал или метастатичен рак на пикочния мехур в комбинация с цисплатин.

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

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

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

Гемцитабин в комбинация с паклитаксел е показан за лечение на пациенти с нерезактабилен, локално рецидивен или метастатичен рак на гърдата, който е рецидивирал след адювантна/неoadювантна химиотерапия. Предшестваща химиотерапия



трябва да включва антрациклини, освен ако не е клинично противопоказана.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Препоръчвана дозировка

Карцином на пикочния мехур

Комбинирана употреба

Препоръчаната доза за гемцитабин е 1000 mg/m^2 , приложена като 30-минутна инфузия. Тази доза трябва да се дава на 1-ви, 8-и и 15-и ден от всеки 28-дневен цикъл в комбинация с цисплатин. Цисплатин се дава в препоръчвана доза от 70 mg/m^2 на 1-ви ден след гемцитабин или на 2-ри ден от всеки 28-дневен цикъл. Този 4-седмичен цикъл след това се повтаря. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се използва, основавайки се на степента на токсичност, преживявана от пациента.

Карцином на панкреаса

Препоръчаната доза гемцитабин е 1000 mg/m^2 , приложена като 30-минутна интравенозна инфузия. Тази доза трябва да се повтаря веднъж седмично за 7 седмици, последвани от една седмица почивка. Следващите цикли трябва да се състоят от инжекции един път седмично за 3 последователни седмици, извън всяка 4-та седмица. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, получена от пациента.

Недребноклетъчен белодробен карцином

Монотерапия

Препоръчаната доза за гемцитабин е 1000 mg/m^2 , приложена като 30-минутна интравенозна инфузия. Тази доза трябва да се повтаря веднъж седмично за 3 седмици, последвани от 1-седмичен период на почивка. След това този 4-седмичен цикъл се повтаря. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, получена от пациента.

Комбинирана употреба

Препоръчаната доза за гемцитабин е 1250 mg/m^2 телесна повърхност, приложен като 30-минутна венозна инфузия на 1-ви и 8-и ден от лечебния цикъл (21 дни). Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, получена от пациента. Цисплатин се използва в дози между $75 - 100 \text{ mg/m}^2$ един път на всеки 3 седмици.

Карцином на гърдата

Комбинирана употреба

Гемцитабин в комбинация с паклитаксел се препоръчва, като се използва паклитаксел (175 mg/m^2), приложен на 1-ви ден за приблизително 3 часа като интравенозна инфузия, последвано от гемцитабин (1250 mg/m^2) като 30-минутна интравенозна инфузия на 1-ви и 8-и ден от всеки 21-дневен цикъл. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, получена от пациента. Преди започване на комбинацията гемцитабин + паклитаксел пациентът трябва да има абсолютен брой на гранулоцити поне $1500 (x 10^6/l)$.

Карцином на яйчника

Комбинирана употреба

Гемцитабин в комбинация с карбоплатин се препоръчва, като се използва гемцитабин 1000 mg/m^2 , приложен на 1-ви и 8-и ден от всеки 21-дневен цикъл като 30-минутна венозна инфузия. След гемцитабин, карбоплатин се дава на 1-ви ден в съответствие с таргетна площ под кривата (AUC) $4,0 \text{ mg/ml-min}$. Намаляване на дозата с всеки цикъл или



в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, получена от пациента.

Мониторинг за токсичност и промяна на дозата поради токсичност

Промяна на дозата поради нехематологична токсичност

Трябва да се правят периодичен физикален преглед и контрол на бъбречната и чернодробна функция, за да се открива нехематологична токсичност. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, получена от пациента. Въобще при тежка (степен 3 или 4) нехематологична токсичност, с изключение на гадене/повръщане, лечението с гемцитабин трябва да се спре или дозата да се намали в зависимост от решението на лекуващия лекар. Лечението трябва да се прекъсне докато, според лекаря, токсичността отзвучи.

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

Промяна на дозата поради хематологична токсичност

Начало на цикъла

За всички показания пациентът трябва да се мониторира преди прилагане на всяка доза за брой на тромбоцити и гранулоцити. Пациентите трябва да имат абсолютен брой на гранулоцити поне 1500 ($\times 10^6/l$) и брой на тромбоцити 100 000 ($\times 10^6/l$) преди започване на цикъла.

В рамките на цикъла

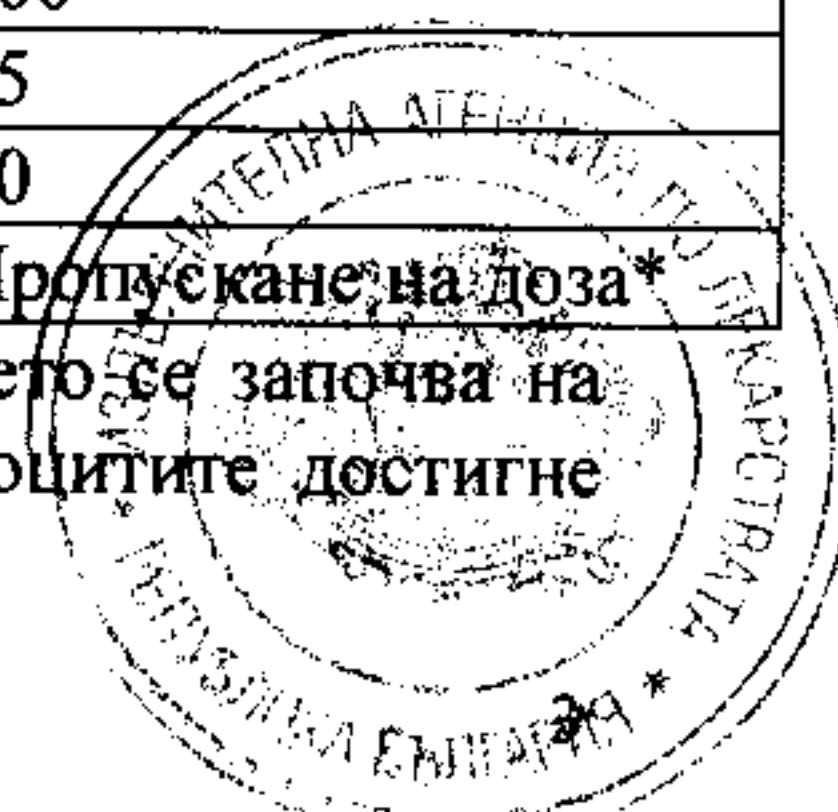
Промени в дозата на гемцитабин в рамките на цикъла трябва да се извършват съгласно следните таблици:

Промяна в дозата на гемцитабин в рамките на цикъла при карцином на пикочния мехур, НДКБДК и карцином на панкреаса, даван като монотерапия или в комбинация с цисплатин			
Абсолютен брой на гранулоцити ($\times 10^6/l$)	Брой на тромбоцити ($\times 10^6/l$)	Процент от стандартната доза на Gemcitabine Accord (%)	
> 1000	и	> 100 000	100
500 – 1000	или	50 000 – 100 000	75
< 500	или	< 50 000	Пропускане на доза*

*Пропуснатото лечение не се възстановява в рамките на цикъла преди абсолютният брой на гранулоцитите да достигне поне 500 ($\times 10^6/l$) и броят на тромбоцитите да достигне 50 000 ($\times 10^6/l$).

Промяна в дозата на гемцитабин в рамките на цикъла при карцином на гърдата, даван в комбинация с паклитаксел			
Абсолютен брой на гранулоцити ($\times 10^6/l$)	Брой на тромбоцити ($\times 10^6/l$)	Процент от стандартната доза на Gemcitabine Accord (%)	
> 1200	и	> 75 000	100
1000 - < 1200	или	50 000 – 75 000	75
700 - < 1000	и	> 50 000	50
< 700	или	< 50 000	Пропускане на доза*

*Пропуснатото лечение не се възстановява в рамките на цикъла. Лечението се започва на ден 1-ви от следващия цикъл, щом като абсолютният брой на гранулоцитите достигне поне 1500 ($\times 10^6/l$) и броят на тромбоцитите достигне 100 000 ($\times 10^6/l$).



Промяна в дозата на гемцитабин в рамките на цикъла при карцином на яйчника, даван в комбинация с карболатин		
Абсолютен брой на гранулоцити (x 10 ⁶ /л)	Брой на тромбоцити (x 10 ³ /л)	Процент от стандартната доза на Gemcitabine Accord (%)
> 1500 и	> 100 00	100
1000 – 1500 или	75 000 – 100 000	50
< 1000 или	< 75 000	Пропускане на доза*

*Пропуснатото лечение не се възстановява в рамките на цикъла. Лечение се започва на ден 1. от следващия цикъл щом като абсолютният брой на гранулоцитите достигне поне 1500 (x 10⁶/л) и броят на тромбоцитите достигне 100 000 (x 10⁶/л).

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

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

- Абсолютен брой на гранулоцитите < 500 x 10⁶/л за повече от 5 дни
- Абсолютен брой на гранулоцитите < 100 x 10⁶/л за повече от 3 дни
- Фебрилна неутропения
- Тромбоцити < 25 000 x 10⁶/л
- Забавяне на цикъла с повече от една седмица поради токсичност

Начин на приложение

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

За указания за разтваряне, вижте точка 6.6.

Специални популации

Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност:

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

Популация пациенти в старческа възраст (> 65 години)

Гемцитабин се понася добре от пациенти на възраст над 65 години. Няма данни, подсказващи, че при пациенти в старческа възраст е необходимо коригиране на дозата, различно от вече препоръчаното за всички пациенти (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация (< 18 години)

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



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

Хематологична токсичност

Гемцитабин може да потисне костно-мозъчната функция, което се проявява чрез левкопения, тромбоцитопения и анемия.

Пациентите, получаващи гемцитабин, трябва да се мониторира преди прилагане на всяка доза за брой на тромбоцити, левкоцити и гранулоцити. Трябва да се обмисли прекратяване или промяна на лечението, когато се открие лекарствено-индуцирана костно-мозъчна депресия (вж. точка 4.2). Все пак, миелосупресията е краткотрайна, като обикновено не води до редуция и рядко – до прекратяване на лечението.

Периферната кръвна картина може да продължи да се влошава след спиране на приложението на гемцитабин. При пациенти с понижена костно-мозъчна функция лечението трябва да започне внимателно. Както при лечение с други цитостатици, рискът от кумулативна костно-мозъчна супресия трябва да се има предвид, когато лечение с гемцитабин се дава заедно с друга химиотерапия.

Чернодробна недостатъчност

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

Периодично трябва да се извършва лабораторна оценка на бъбречната и чернодробна функция (включително вирусологични тестове).

Гемцитабин трябва да се прилага внимателно на пациенти с чернодробна недостатъчност или с увредена бъбречна функция, тъй като информацията от клинични проучвания е недостатъчна, за да позволи ясни препоръки за дозиране при тази популация от пациенти (вж. точка 4.2).

Съпътстваща лъчетерапия

Съпътстваща лъчетерапия (прилагана едновременно или след интервал от < 7 дни): има съобщения за токсичност (вж. точка 4.5 за подробности и препоръки за употреба).

Живи ваксини

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

Сърдечно-съдова токсичност

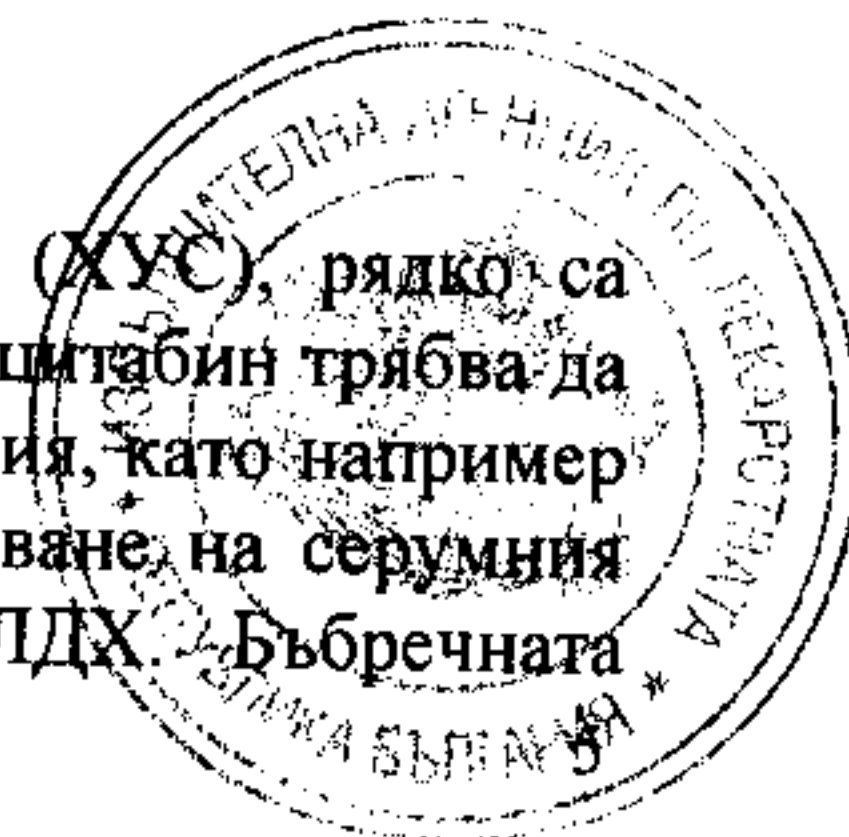
Поради риск от сърдечни и/или съдови заболявания при прилагане на гемцитабин, специално внимание трябва да се прояви при пациенти с анамнеза за сърдечносъдови събития.

Белодробна токсичност

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

Бъбречна токсичност

Клинични данни, съответстващи на хемолитично уремичен синдром (ХУС), рядко са съобщавани при пациенти, получаващи гемцитабин (вж. точка 4.8). Гемцитабин трябва да се спре при първите признаци на микроангиопатична хемолитична анемия, като например бързо спадане на хемоглобин със съпътстваща тромбоцитопения, повишаване на серумния билирубин, на серумния креатинин, на кръвната урея или на ЛДХ. Бъбречната



недостатъчност може да бъде необратима след прекратяване на лечението и може да е необходима диализа.

Фертилитет

При проучвания върху фертилитета гемцитабин причинява хипосперматогенеза при мъжки мишки (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 потърсят допълнителен съвет относно криоконсервиране на сперма преди лечението, поради възможността за безплодие, дължащо се на лечението с гемцитабин (вж. точка 4.6).

Натрий

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Лъчелечение

Едновременно приложение (прилагана едновременно или след интервал от < 7 дни) - Токсичността, свързана с това мултимодално лечение, зависи от много различни фактори, които включват дозата гемцитабин, честотата на приложение на гемцитабин, дозата радиация, техниката на планиране на лъчелечението, таргетната тъкан и таргетния обем. Преклиничните и клинични проучвания показват, че гемцитабин има радиосензитивно действие. При единично проучване, където гемцитабин в доза 1000 mg/m² е прилаган едновременно, до 6 последователни седмици, с терапевтично облъчване на гръдния кош на пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином, е наблюдавана сигнификантна токсичност под формата на тежък и потенциално животозастрашаващ мукозит, особено езофагит, а пневмонит е наблюдаван, особено при пациенти, получаващи големи обеми облъчване [средни терапевтични обеми 4795 cm³]. Проведените впоследствие проучвания допускат, че е възможно прилагане на гемцитабин в по-малки дози в комбинация с лъчелечение с предсказуема токсичност, като например проучване фаза II при недребноклетъчен белодробен карцином, където са приложени радиационни дози на гръдния кош 66 Gy едновременно с прилагане на гемцитабин (600 mg/m², четири пъти) и цисплатин (80 mg/m² двукратно) в течение на 6 седмици. Оптималният режим за безопасно приложение на гемцитабин с терапевтични дози облъчване засега не е определен при всички видове тумори.

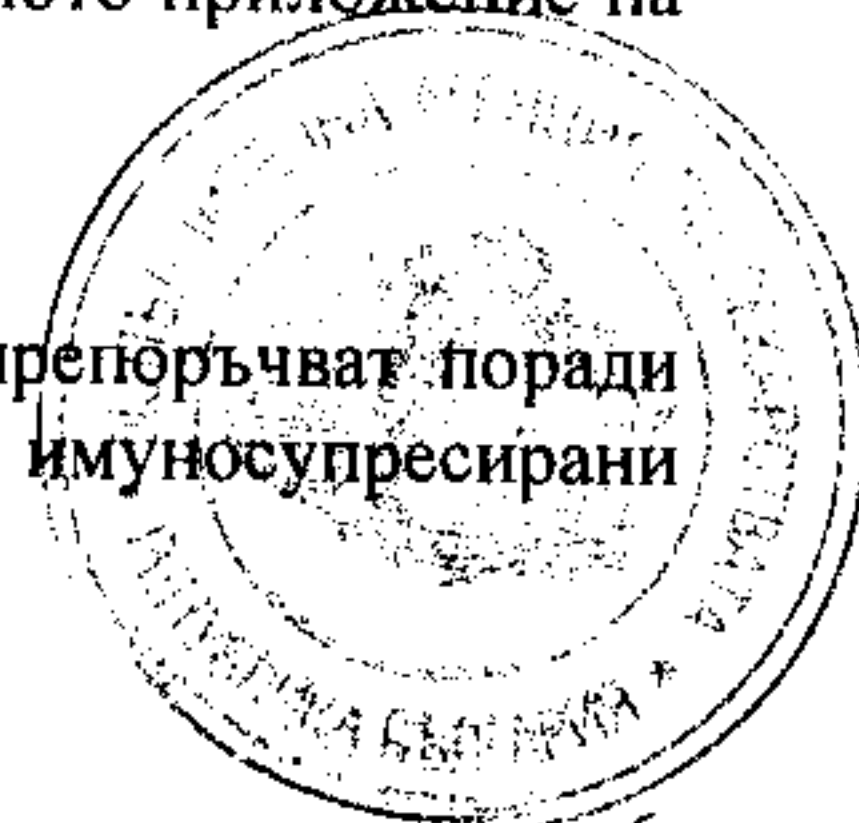
Неедновременно приложение (прилаган след интервал от > 7 дни) – анализът на данните не показва никаква увеличена токсичност, когато гемцитабин е прилаган повече от 7 дни преди или след лъчелечение, освен късни токсични прояви след облъчване (radiation recall). Данните предполагат, че гемцитабин може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

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

Други

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

4.6 Бременност и кърмене



Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

При проучвания върху фертилитета гемцитабин причинява хипосперматогенеза при мъжки мишки (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 потърсят допълнителен съвет относно криоконсервиране на сперма преди лечението, поради възможността за безплодие, дължащо се на лечението с гемцитабин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

Данни от клинични проучвания

Определяне по честота: Много чести (> 1/10), чести (> 1/100 до < 1/10), нечести (> 1/1000 до < 1/100), редки (> 1/10 000 до < 1/1000), много редки (< 1/10 000).

Следната таблица на нежеланите ефекти и честоти се базира на данни от клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органна класификация	Групиране по честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести
	Левкопения (Неутропения Степен 3 = 19,3%; Степен 4 = 6%).
	Костно-мозъчната супресия обикновено е лека до умерена и в повечето случаи засяга броя на

	гранулоцитите (вж. точка 4.2)
	<ul style="list-style-type: none"> • Тромбоцитопения • Анемия Чести <ul style="list-style-type: none"> • Фебрилна неутропения Много редки Тромбоцитоза
Нарушения на имунната система	Много редки <ul style="list-style-type: none"> • Анафилактоидна реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести <ul style="list-style-type: none"> • Анорексия
Нарушения на нервната система	Чести <ul style="list-style-type: none"> • Главоболие • Инсомния • Сомнолентност
Сърдечни нарушения	Редки <ul style="list-style-type: none"> • Миокарден инфаркт
Съдови нарушения	Редки <ul style="list-style-type: none"> • Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести <ul style="list-style-type: none"> • Диспнея – обикновено лека и преминава бързо без лечение Чести <ul style="list-style-type: none"> • Кашлица • Ринит Нечести <ul style="list-style-type: none"> • Интерстициален пневмонит (вж. точка 4.4) • Бронхоспазъм – обикновено лек и транзиторен, но може да е необходимо парентерално лечение
Стомашно-чревни нарушения	Много чести <ul style="list-style-type: none"> • Повръщане • Гадене Чести <ul style="list-style-type: none"> • Диария • Стоматит и улцерации в устата • Констипация
Хепато-билиарни нарушения	Много чести <ul style="list-style-type: none"> • Покачване на чернодробните трансаминази (AST и ALT) и алкалната фосфатаза Чести <ul style="list-style-type: none"> • Повишен билирубин Редки <ul style="list-style-type: none"> • Повишена гама-глутамил трансфераза (GGT)
Нарушения на кожа и подкожната тъкан	Много чести <ul style="list-style-type: none"> • Алергичен кожен обрив, често свързан със сърбеж • Алоpecia Чести <ul style="list-style-type: none"> • Сърбеж • Изпотяване Редки <ul style="list-style-type: none"> • Улцерация • Образуване на мехури и рани



	<ul style="list-style-type: none"> • Лющене <p>Много редки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тежки кожни реакции, включително десквамация и булозни кожни ерупции
Нарушения на мускулно-скелетната 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> <p>Грипоподобни симптоми – най-честите симптоми са температура, главоболие, втрисане, миалгия, астения и апорексия. Кашлица, ринит, неразположение, изпотяване и проблеми със съня също са съобщавани</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оток/периферен оток – включително оток на лицето. Отокът обикновено е обратим след спиране на лечението <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> • Температура • Астения • Втрисане <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Реакции на мястото на инжектиране – главно леки по естество.
Наранявания, отравяния и усложнения възникнали в резултат на интервенции	Радиационна токсичност (вж. точка 4.5)

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

Нарушения на нервната система

Мозъчно-съдов инцидент

Сърдечни нарушения

Аритмии, главно надкамерни по естество

Сърдечна недостатъчност

Съдови нарушения

Клинични белези за периферен васкулит и гангрена

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Белодробен оток

Респираторен дистрес синдром при възрастни (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 ерупции на кожата, синдром на Lyell, синдром на Steven-Johnson.



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)

Хемолитично-уремичен синдром (вж. точка 4.4)

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Късни токсични прояви след облъчване (Radiation recall).

Комбинирана употреба при карцином на гърдата

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

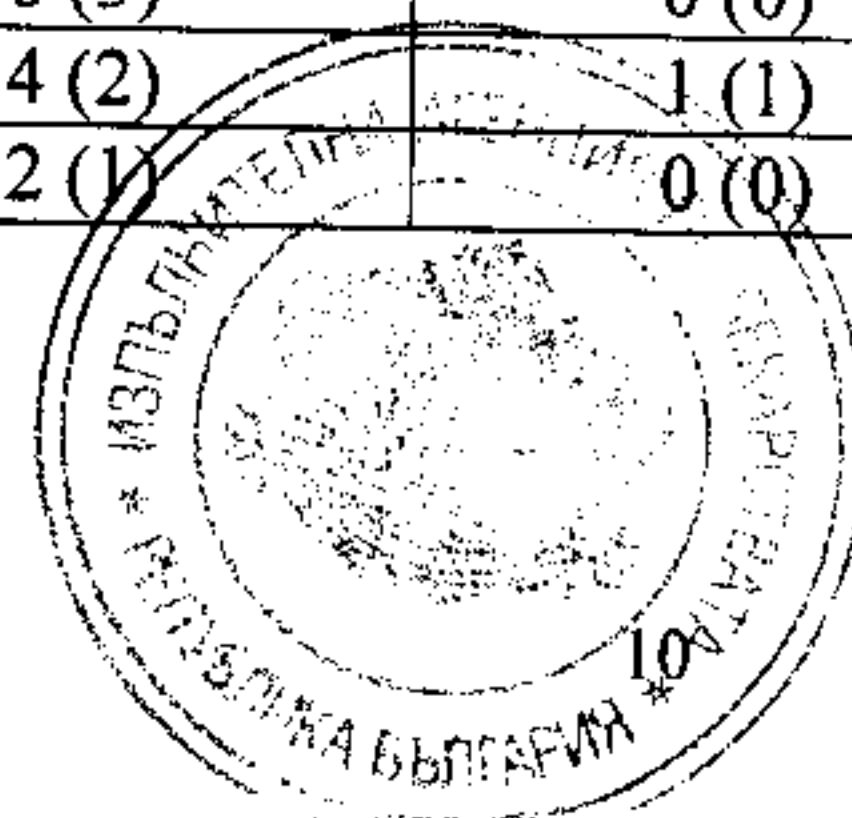
Степен 3 и 4 нежелани събития				
Паклитаксел срещу гемцитабин плюс паклитаксел				
	Брой (%) пациенти			
	Рамо на паклитаксел (N = 259)		Рамо на гемцитабин плюс паклитаксел (N = 262)	
	Степен 3	Степен 4	Степен 3	Степен 4
Лабораторни находки				
Анемия	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Тромбоцитопения	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Неутропения	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Нелабораторни находки				
Фебрилна неутропения	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Умора	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Диария	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Моторна невропатия	2 (0,8)	0	6 (2,3)	(0,4)
Сензорна невропатия	9 (3,5)	0	14 (5,3)	(0,4)

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

Комбинирана употреба при карцином на пикочния мехур

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

Комбинирана употреба при карцином на яйчника



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

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

4.9 Предозиране

Няма антидот за предозиране на gemcitabine. Еднократни дози от порядъка на 5.7g/m^2 , предписвани с 30-минутна венозна инфузия на всеки две седмици, са с клинически допустима токсичност. В случай на подозрение за предозиране болният трябва да бъде наблюдаван с мониториране на съответните кръвни показатели и да получи поддържаща терапия ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

АТС код: L01BC05. Фармакотерапевтична група: цитостатични лекарствени средства. Пиримидинов аналог.

5.1 Фармакодинамични свойства

Цитотоксична активност в модели от клетъчна култура:

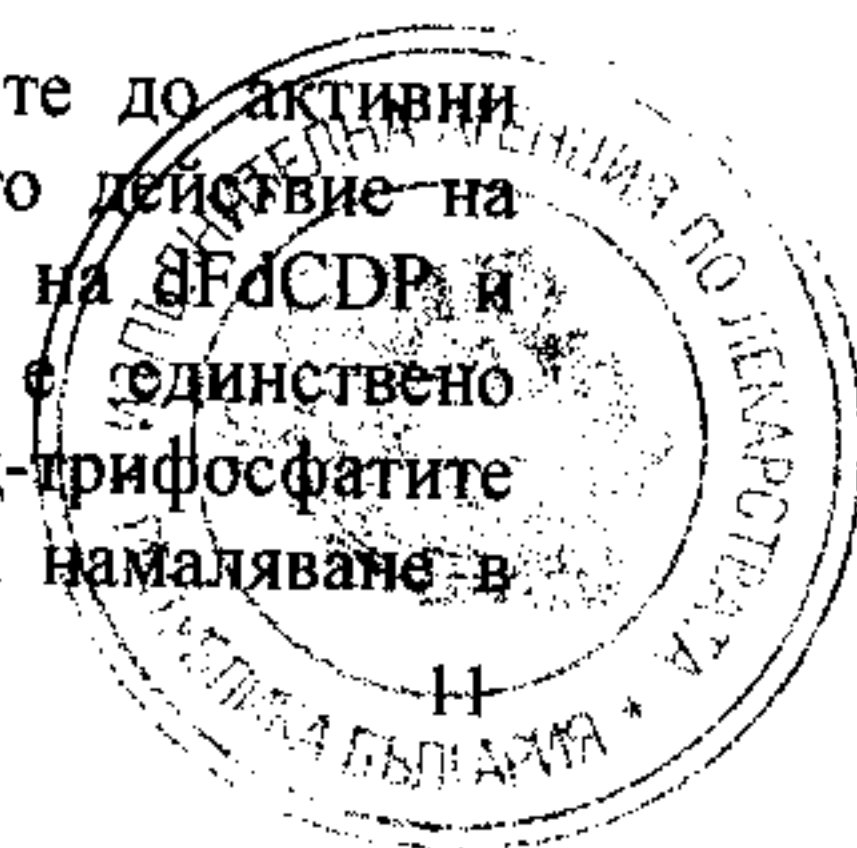
Gemcitabine показва сигнификантна цитотоксична активност срещу различни култури от миши и човешки туморни клетки. Той показва клетъчно фазова специфичност, като убива клетките в процес на ДНК синтеза (S-фаза) и при определени условия блокира развитието на клетки през G1/S-фазовата граница. Цитотоксичното действие на gemcitabine in vitro зависи както от концентрацията, така и от времето.

Антитуморна активност в предклинични модели:

Антитуморната активност на gemcitabine върху животински туморни модели е зависима от схемата. Когато се предписва ежедневно, gemcitabine предизвиква смърт на животните с минимална антитуморна активност. Когато обаче се използва дозирова схема с примане на всеки трети или четвърти ден, gemcitabine може да се дава в нелетални дози, които имат значителна антитуморна активност срещу широк спектър тумори при мишки.

Клетъчен метаболизъм и механизми на действие:

Gemcitabine (dFdC) се метаболизира вътреклетъчно от нуклеозидкиназите до активни дифосфат (dFdCDP) и трифосфат (dFdCTP) нуклеозиди. Цитотоксичното действие на gemcitabine се дължи на инхибицията на ДНК синтезата от две действия на dFdCDP и dFdCTP. Първо dFdCDP потиска рибонуклеотид-редуктазата, която е единствено отговорна за катализиране на реакциите, които образуват деоксинуклеозид-трифосфатите за ДНК синтезата. Инхибицията на този ензим от dFdCDP предизвиква намаляване в



концентрациите на деоксинуклеозидите изобщо и в частност този на dCTP. Второ, dFdCTP се конкурира с dCTP за инкорпориране в ДНК (самопотенциране). Подобно, малко количество от gemcitabine може също да се инкорпорира в РНК. Така намаляването на вътреклетъчната концентрация на dCTP потенцира инкорпорирането на dFdCTP в ДНК. ДНК-полимераза епсилон е неспособна да отстрани gemcitabine и да възстанови растежа на ДНК веригите. След като gemcitabine се инкорпорира в ДНК, един допълнителен нуклеотид се добавя към растящите ДНК вериги. След това допълнение настъпва пълно инхибиране на по-нататъшната ДНК синтеза (маскирано верижно окончание). След инкорпорирането в ДНК gemcitabine индуцира програмираната клетъчна смърт, процес известен като апоптоза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика на gemcitabine:

Фармакокинетиката на gemcitabine е изследвана при 353 болни в седем проучвания. Болните 121 жени и 232 мъже са варирали във възраст от 29 до 79 години. От тези болни приблизително 45% имат недребноклетъчен белодробен карцином и 35% са диагностицирани с панкреасен карцином.

Следващите фармакокинетични параметри са получени за дози, вариращи от 500 до 2592 mg/m², които са инфузирани от 0.4 до 1.2 часа. Пикови плазмени концентрации (получени в последните 5 минути на инфузията): 3.2 до 45.5 µg/ml. Плазмените концентрации на изходното съединение след еднократна доза от 1000 mg/m² за 30 минути са по-големи от 5 µg/ml приблизително 30 минути след края на инфузията и по-големи от 0,4 µg/ml след още един час.

Разпределение:

Обем на разпределение на централният компартмент: 12.4 l/m² за жени и 17.5 l/m² за мъже (вариабилност между индивидите 91.9%).

Обем на разпределение на периферния компартмент: 47.4 l/m². Обемът на периферния компартмент не се влияе от пола.

Свързване с плазмените протеини: незначително.

Полу-живот: Варира от 42 до 94 минути в зависимост от възрастта и пола.

При препоръчаната схема на дозиране елиминирането на gemcitabine трябва да бъде действително завършено за 5 до 11 часа от началото на инфузията.

Gemcitabine не акумулира когато се прилага веднъж седмично.

Метаболизъм:

Gemcitabine се метаболизира бързо от цитидин-деаминазата на черния дроб, бъбрека, кръвта и другите тъкани.

Вътреклетъчният метаболизъм на gemcitabine продуцира гемцитабин моно-, ди- и три фосфати (dFdCMP, dPdCTP и dFdCTP) от които dFdCDP и dFdCTP се считат за активни. Тези вътреклетъчни метаболити не се откриват в плазмата или урината.

Основният метаболит, 2'- деокси-2',2'-дифлуороуридин (dFdU), намерен в плазмата и урината, не е активен.

Екскреция:

Системен клирънс: Варира от 29.2 l/hr/m² до 92.2 l/hr/m² в зависимост от пола и възрастта



(вариабилност между индивидите 52.2%). Клирънсът при жени е приблизително 25% по-нисък от стойностите за мъже. Въпреки че е бърз, клирънсът както за мъже, така и за жени, показва понижаване с възрастта. За препоръчваната доза gemcitabine 1000 mg/m^2 , приложена в 30-минутна инфузия, по-ниските стойности на клирънса за жени и мъже не налагат понижаване дозата на gemcitabine.

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

Бъбречен клирънс: 2 до 7 l/h/m^2 . В седмицата след приложението 92-98% от дозата гемцитабин се отделя – 99% в урината главно като dFdU и 1% от дозата се екскретира с фекалиите.

Фармакокинетика на dFdCTP:

Този метаболит може да бъде намерен в мононуклеарите на периферната кръв и следващата информация се отнася за тези клетки.

Вътреклетъчните концентрации нарастват пропорционално на дозите на gemcitabine от $35 - 350 \text{ mg/m}^2/30 \text{ min}$ които дават steady state концентрации от $0.4 - 5 \text{ } \mu\text{g/ml}$. При плазмени концентрации на gemcitabine над $5 \text{ } \mu\text{g/ml}$, dFdCTP нивата не нарастват, показвайки че образуването му в тези клетки е достигнало насищане.

Полу-живот на крайното елиминиране: 0.7 до 12 часа.

Фармакокинетика на dFdU:

Пикови плазмени концентрации (3-15 минути след края на 30-минутна инфузия 1000 mg/m^2): $28 - 52 \text{ } \mu\text{g/ml}$.

Най-ниска концентрация след еднократна седмична доза: $0.07-1.12 \text{ } \mu\text{g/ml}$ без видимо натрупване.

Плазмена концентрация, намаляваща във времето в три фази, среден полу-живот на крайната фаза - 65 часа (диапазон 33 - 84 часа).

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

Среден обем на разпределение на централния компартмент: 18 l/m^2 (диапазон $11-22 \text{ l/m}^2$).

Среден steady state обем на разпределение (V_{ss}): 150 l/m^2 (диапазон $96-228 \text{ l/m}^2$).

Тъканно разпределение: екстензивно

Среден видим клирънс: 2.5 l/hr/m^2 (варира $1-41 \text{ l/hr/m}^2$).

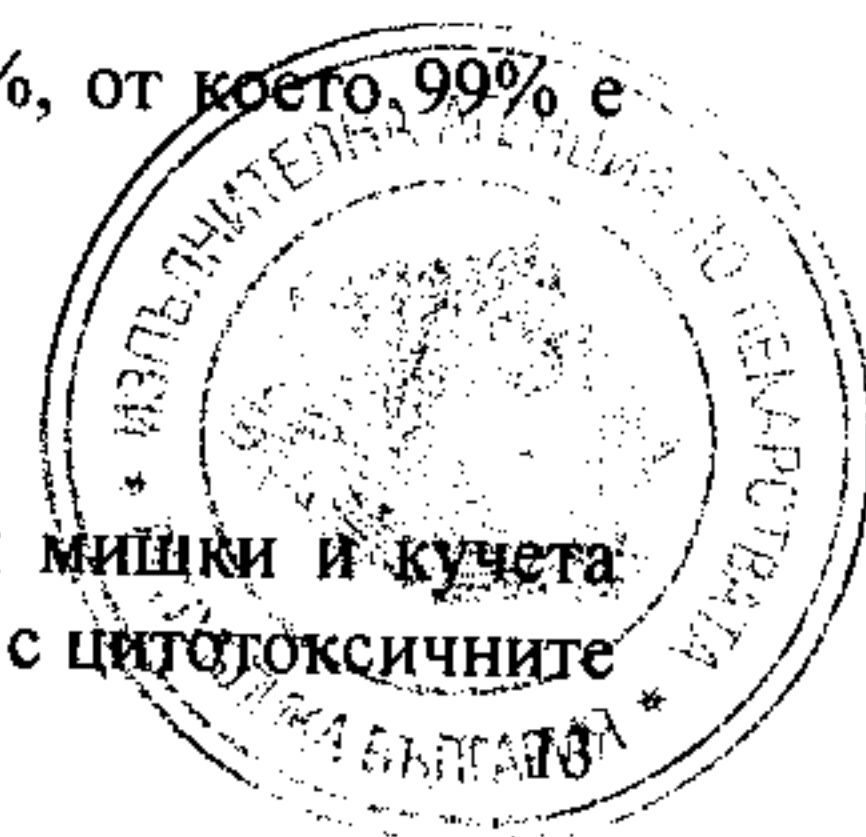
Екскреция с урината: изцяло.

Бъбречно увреждане: лека до умерена бъбречна недостатъчност (гломерулна филтрация $30 \text{ ml/min} - 80 \text{ ml/min}$) няма значителен ефект върху фармакокинетиката на гемцитабин.

Цялостно елиминиране: Количество, получено за една седмица: 92-98%, от което 99% е dFdU, 1% от дозата се екскретира с фекалиите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучванията с повтаряща се доза в продължение на 6 месеца при мишки и кучета главната находка е потискането на хемопоезата. Тези ефекти се свързват с цитотоксичните



качества на лекарството и са обратими, когато лечението прекъсва. Степента на ефекта е зависима от дозата и дозовият режим.

Карциногенеза, мутагенеза и фертилитет:

Gemcitabine е предизвикал цитогенетично увреждане при *in vivo* проучване. Gemcitabine индуцира прогресираща мутация *in vitro* на миши лимфом (L5178Y). Gemcitabine причинява обратимо намаление на сперматогенезата при мъжки мишки, което е зависимо от дозата и дозовия режим. Въпреки че проучванията при животни показват ефект на gemcitabine върху мъжкия фертилитет, никакъв ефект не е наблюдаван върху женския фертилитет. Не са провеждани дългосрочни проучвания върху животни за оценка на карциногенния потенциал на gemcitabine.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на помощните вещества

Gemcitabine Accord 200 mg прах за инфузионен разтвор и
Gemcitabine Accord 1 g прах за инфузионен разтвор:

Манитол, E421
Натриев ацетат трихидрат
Натриев хидроксид
Хлороводородна киселина

6.2 Несъвместимости

Лекарственият продукт не трябва да се смесва с други продукти, освен посочените в раздел 6.6.

6.3 Срок на годност

24 месеца за лиофилизирания прах.

Срок на годност след разреждане: Физико-химичната стабилност на приготвения за употреба разтвор е доказана до 6 часа при температура 25°C.

Виж крайния срок на годност върху флакона.

6.4 Специални условия на съхранение

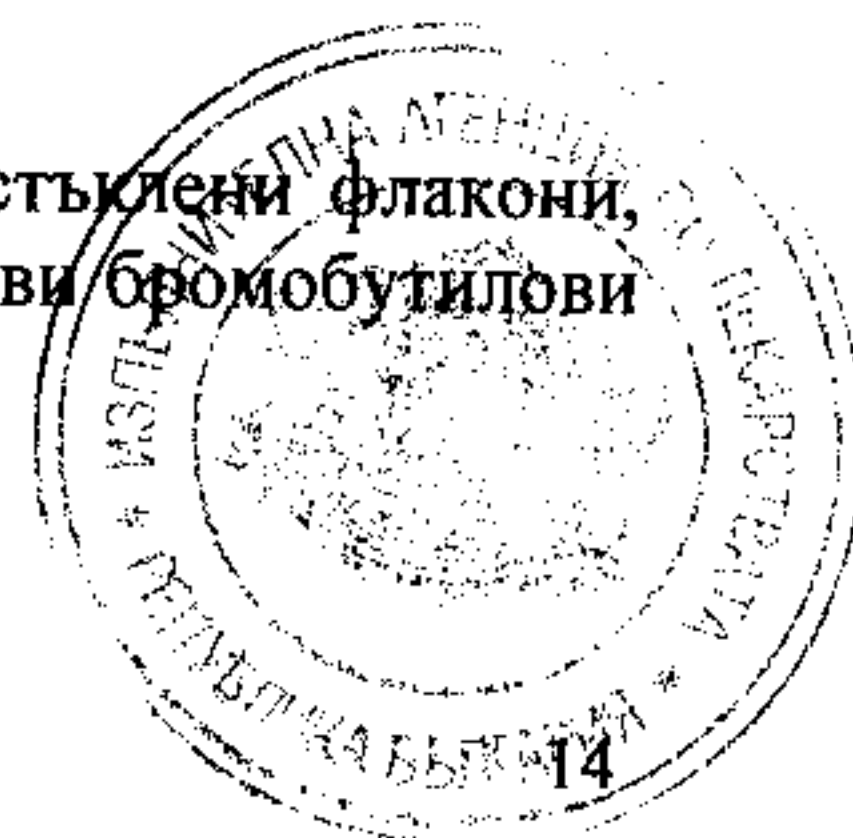
Да се съхранява при температура под 25°C.

Разтворите от gemcitabine в стерилен натриев хлорид за инжектиране трябва да се съхраняват при температура 25 ± 5°C. Разтворите трябва да се използват незабавно или могат да бъдат съхранявани за 6 часа. Разтворите не трябва да се съхраняват в хладилник, тъй като може да се появи кристализиране.

6.5 Данни за опаковката

Продуктът се съдържа в 10 ml или 50 ml стерилни Тип I кварцови стъклени флакони, които отговарят на изискванията на Ph. Eur. и са затворени с 20 mm сиви бромобутилови гумени запушалки и запечатани с 20 mm алуминиево фолио.
1 флакон в кутия.

6.6 Инструкции при употреба



Разтваряне:

Gemcitabine Accord е показал съвместимост само с 0,9% разтвор на натриев хлорид за инжектиране. Съответно, само този разтворител трябва да се използва за разтваряне. Съвместимостта с други лекарства не е проучвана, следователно не се препоръчва да се смесва Gemcitabine Intas с други лекарства когато се разтваря. От съображения за разтворимост, максималната концентрация за gemcitabine при разтваряне е 40 mg/ml. Разтварянето на концентрации по-големи от 40 mg/ml може да има за резултат непълно разтваряне и трябва да се избягва.

За разтваряне прибавете най-малко 5 ml натриев хлорид за инжектиране на 200 mg флакон или най-малко 25 ml натриев хлорид за инжектиране на 1 g флакон. Разклатете, за да се разтвори. По този начин се постигат концентрации на gemcitabine от 38 mg/ml, което компенсира изместващия обем на лиофилизирания прах (0.26 ml за флакона от 200 mg или 1.3 ml за флакона от 1 g). Подходящото количество от лекарството може да се приложи както е приготвено или допълнително да се разрежи с натриев хлорид за инжектиране. Разтворите трябва да се употребят незабавно или може да се съхранят за 6 часа, ако са приготвени в подходящо контролирана асептична обстановка.

Лекарствата за парентерална употреба трябва да се огледат визуално за видими частици и промяна в цвета преди прилагане, винаги когато разтворът и опаковката позволяват това.

Указания за безопасно манипулиране с цитостатични агенти:

Цитотоксични препарати не трябва да бъдат пипани от бременни лица от персонала. Лекарството трябва да се разтваря от обучен персонал. Това трябва да се извършва в предназначено за целта място. Работната площ трябва да бъде покрита с отстранима, пластично обработена, абсорбираща хартия.

Трябва да се носят съответстващи предпазни ръкавици, маски и облекло. Трябва да се вземат предпазни мерки за избягване на случаен контакт на лекарството с очите. Ако се случи случайно замърсяване, окото трябва да се измие с вода грижливо и незабавно.

Използвайте Luer-lock приспособления на всички спринцовки и прибори. Препоръчват се игли с широк лумен, за да се сведе до минимум налягането и възможното образуване на аерозоли. Последното може също да бъде намалено с употребата на вентилна игла.

Съответни грижи и предпазни мерки трябва да се вземат при изхвърляне на материалите използвани за разтваряне на Gemcitabine Accord. Неизползваният сух лекарствен продукт или замърсени материали трябва да бъдат поставени в чувал за опасни отпадъци. Острите предмети (игли, спринцовки, флакони и др.) трябва да бъдат поставени в подходящ твърд контейнер. Персоналът, който е ангажиран със събирането и отстраняването на тези отпадъци, трябва да бъде осведомен за риска. Отпадъчните материали трябва да бъдат унищожени чрез изгаряне. Излишният лекарствен разтвор трябва да бъде измит със силна струя директно в канала с обилно количество вода.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Ltd.
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow
Middlesex, HA1 4HF, Обединено Кралство Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2009 г.

