

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20090278/79</u>
Разрешение № <u>20197-8</u> , 20. 11. 2012
Оборение № .....

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ГЕМЦИТАБИН АКОРД 200 mg, прах за инфузионен разтвор  
GEMCITABINE ACCORD 200 mg, powder for solution for infusion

ГЕМЦИТАБИН АКОРД 1 g, прах за инфузионен разтвор  
GEMCITABINE ACCORD 1 g, powder for solution for infusion

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа гемцитабин хидрохлорид (gemcitabine hydrochloride), еквивалентен на 200 mg гемцитабин.

Един флакон съдържа гемцитабин хидрохлорид (gemcitabine hydrochloride), еквивалентен на 1 g гемцитабин.

След разтваряне, разтворът съдържа 38 mg/ml гемцитабин.

#### Помощни вещества

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

Всеки флакон от 1 g съдържа 17,5 mg (<1 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

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

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

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

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

Гемцитабин в комбинация с цисплатин е показан за лечение от първа линия на пациенти с локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБДК).  
Монотерапия с гемцитабин може да се има в 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 неоперабилен локално рецидивиращ или метастатичен рак на гърдата, който е рецидивиращ след



адювантна/неoadювантна химиотерапия. Предшестваща химиотерапия трябва да включва антрациклини, освен ако е клинично противопоказана.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Гемцитабин трябва да се предписва само от лекар, с опит в прилагането на антитуморна химиотерапия.

##### Препоръчвана дозировка

###### Карцином на пикочния мехур

###### *Комбинирана употреба*

Препоръчаната доза за гемцитабин е  $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ , приложена като 30-минутна инфузия. Тази доза трябва да се дава на 1-ви, 8-ми и 15-ти ден от всеки 28-дневен цикъл в комбинация с цисплатин. Цисплатин се прилага в препоръчвана доза от  $70\ \text{mg}/\text{m}^2$  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, понесена от пациента.

###### Карцином на панкреаса

Препоръчаната доза за гемцитабин е  $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ , приложена като 30-минутна 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 използва, основавайки се на степента на токсичност, понесена от пациента.

###### Недребноклетъчен белодробен карцином

###### *Монотерапия*

Препоръчаната доза за гемцитабин е  $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ , приложена като 30-минутна инфузия. Тази доза трябва да се повтаря веднъж седмично за 3 седмици, последвани от една седмица почивка. 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, понесена от пациента.

###### *Комбинирана употреба*

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

###### Карцином на гърдата

###### *Комбинирана употреба*

Гемцитабин в комбинация с паклитаксел се препоръчва, като се използва паклитаксел ( $175\ \text{mg}/\text{m}^2$ ) приложен на 1-ви ден за приблизително 3 часа като интравенозна инфузия, последвано от гемцитабин ( $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ ) като 30-минутна интравенозна инфузия на 1-ви и 8-ми ден от всеки 21-дневен цикъл. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се използва, основавайки се на степента на токсичност, понесена от пациента. Пациентите трябва да имат абсолютен брой на гранулоцити поне  $1\ 500\ (\times 10^6/\text{l})$  преди започване на комбинацията гемцитабин + паклитаксел.

###### Карцином на яйчника

###### *Комбинирана употреба*

Гемцитабин в комбинация с карбоплатин се препоръчва, като се използва гемцитабин  $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$  приложен на 1-ви и 8-ми ден от всеки 21-дневен цикъл като 30-минутна интравенозна



инфузия. След гемцитабин, карбоплатин се дава на 1-ви ден в съответствие с таргетна площ под кривата (AUC) 4,0 mg/ml·min. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се използва, основавайки се на степента на токсичност, понесена 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 използва, основавайки се на степента на токсичност, понесена от пациента. По принцип при тежка (степен 3 или 4) нехематологична токсичност, с изключение на гадене/повръщане, лечението с гемцитабин трябва да се спре или дозата да се намали в зависимост от решението на лекуващия лекар. Лечението трябва да се прекъсне докато, според лекаря, токсичността отзвучи.

За адаптиране на дозата на цисплатин, карбоплатин и паклитаксел при комбинирано лечение, моля, отнесете се към 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 гранулоцити най-малко 1 500 ( $\times 10^6/l$ ) и брой на тромбоцити 100 000 ( $\times 10^6/l$ ) преди започване на цикъла.

В рамките на цикъла

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

<b>Промяна на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла при карцином на пикочния мехур, НДКБДК и карцином на панкреаса, даван като монотерапия или в комбинация с цисплатин</b>			
<b>Абсолютен брой на гранулоцити (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Брой на тромбоцити (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Процент от стандартната доза на Гемцитабин Акорд (%)</b>	
> 1,000	и	> 100 000	100
500-1,000	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 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Промяна на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла при карцином на гърдата, даван в комбинация с паклитаксел</b>			
<b>Абсолютен брой на гранулоцити (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Брой на тромбоцити (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Процент от стандартната доза на Гемцитабин Акорд (%)</b>	
$\geq 1\ 200$	и	>75 000	100
1,000- <1,200	или	50 000-75 000	75
700- <1 000	и	$\geq 50\ 000$	50
<700	или	<50 000	Пропускане на 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 1 500 ( $\times 10^6/l$ ) и броят на тромбоцитите достигне 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).



Промяна на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла при карцином на яйчника, даван в комбинация с карбоплатин		
Абсолютен брой на гранулоцити (x 10 <sup>6</sup> /л)	Брой на тромбоцити (x 10 <sup>6</sup> /л)	Процент от стандартната доза на Гемцитабин Акорд (%)
> 1,500 и	≥ 100 000	100
1000-1 500 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 1 500 (x10<sup>6</sup>/л) и броят на тромбоцитите достигне 100 000 (x 10<sup>6</sup>/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 10<sup>6</sup>/л за повече от 5 дни
- Абсолютен брой на гранулоцитите < 100 x 10<sup>6</sup>/л за повече от 3 дни
- Фебрилна неутропения
- Тромбоцити < 25 000 x 10<sup>6</sup>/л
- Забавяне на цикъла с повече от една седмица поради токсичност

#### Начин на приложение

Гемцитабин Акорд 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 относно разтварянето, вижте точка 6.6.

#### Специални популации:

##### Пациенти с бъбречно или чернодробно вреждане

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

##### 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 (вижте точка 5.2).

##### Педиатрична популация (< 18 години)

Не се препоръчва употребата на гемцитабин при деца под 18 години, поради недостатъчно данни за безопасност и ефикасност.

#### **4.3 Противопоказания**

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



#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

##### Хематологична токсичност

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

Пациентите, получаващи гемцитабин, трябва да се 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 (вижте точка 4.2). Все пак, миелосупресията е краткотрайна, като обикновено не води до редукция и рядко - до прекратяване на лечението.

Периферната кръвна картина може да продължи да се влошава след спиране на приложението на гемцитабин. При пациенти с потисната 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 съвместно 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 Акорд трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти с чернодробна недостатъчност или с увредена бъбречна функция, тъй като няма достатъчно информация от клинични проучвания, позволяваща определени препоръки за дозиране за тази популация пациенти (вижте точка 4.2).

##### Съпътстваща лъчетерапия

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

##### Сърдечно-съдов

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 или 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 (вижте 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 азота в 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 (вижте точка 5.3). Поради това мъжете, лекувани с гемцитабин, се съветват да не стават бащи по време на и до 6 месеца след лечението и да потърсят допълнителен съвет относно криоконсервиране на сперма преди лечението, поради възможността за безплодие, дължащо се на лечението с гемцитабин (вижте точка 4.6).

#### Натрий

Гемцитабин Акорд 200 mg прах за инфузионен разтвор 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.

Гемцитабин Акорд 1 g прах за инфузионен разтвор съдържа 17,5 mg (<1 mmol) натрий за флакон. Това трябва да се има в предвид от пациентите, които са на диета с контролиран прием на натрий.

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

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

#### Лъчелечение

Едновременно приложение (прилагана едновременно или след интервал от  $\leq 7$  дни) – токсичност, свързана с това мултимодално лечение зависи от много различни фактори, които включват дозата гемцитабин, честотата на приложение на гемцитабин, дозата радиация, техниката на планиране на лъчелечението, таргетната тъкан и таргетния обем. Предклиничните и клинични проучвания показват, че гемцитабин има радиосензитивно действие. При единично проучване, където гемцитабин в доза  $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$  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 лъчелечение [средни терапевтични обеми  $4\ 795\ \text{cm}^3$ ]. 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  $66\ \text{Gy}$  едновременно с прилагане на гемцитабин ( $600\ \text{mg}/\text{m}^2$ , четири пъти) и цисплатин ( $80\ \text{mg}/\text{m}^2$  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 облъчване, освен късни токсични прояви след облъчване (radiation recall). Данните предполагат, че гемцитабин може да бъде започнат след отзвучаване на острите ефекти от облъчването или поне 1 седмица след облъчването.

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





### Други

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

## **4.6 Бременност и кърмене**

### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на Гемцитабин при бременни жени. Проучвания при животни сочат репродуктивна токсичност (вижте 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 (вижте точка 5.3). Поради това мъжете, лекувани с гемцитабин, се съветват да не стават бащи по време на и до 6 месеца след лечението и да потърсят допълнителен съвет относно криоконсервиране на сперма преди лечението, поради възможността за безплодие, дължащо се на лечението с гемцитабин.

## **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. Съобщава се обаче, че гемцитабин причинява лека до средна сомнолентност, особено в комбинация с алкохол. Трябва да се обърне специално внимание на пациентите да не шофират или работят с машини, докато се установи, че при тях не настъпва сомнолентност.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Най-честите съобщавани нежелани лекарствени реакции, свързани с лечението с гемцитабин включват: гадене 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; диспнея, съобщена при 10–40% от пациентите (най-висока честота при пациентите с белодробен карцином); алергични кожни обриви, проявяващи се при приблизително 25% от пациентите и свързани със сърбеж при 10% от пациентите.

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

### Данни от клинични проучвания

Определяне по честота: Много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

Следната таблица на нежеланите лекарствени реакции и честоти се базира на данни от клинични проучвания. Във всяка честотна група нежеланите лекарствени реакции са представени според тежестта в низходящ ред.



Системно-органна класификация	Групиране по честота
Нарушения на кръвта и лимфната системи	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Левкопения (Неутропения Степен 3 = 19,3 %; Степен 4 = 6 %).</li> </ul> <p>Костно-мозъчната супресия обикновено е лека до умерена и в повечето случаи засяга броя на гранулоцитите (вижте точка 4.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тромбоцитопения</li> <li>Анемия</li> </ul> <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Фебрилна неутропения</li> </ul> <p>Много редки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тромбоцитоза</li> </ul>
Нарушения на имунната система	<p>Много редки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Анафилактоидна реакция</li> </ul>
Нарушения на метаболизма и храненето	<p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Анорексия</li> </ul>
Нарушения на нервната система	<p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Главоболие</li> <li>Безсъние</li> <li>Сомнолентност</li> </ul>
Сърдечни нарушения	<p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Миокарден инфаркт</li> </ul>
Съдови нарушения	<p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хипотония</li> </ul>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Диспнея – обикновено лека и преминава бързо без лечение</li> </ul> <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Кашлица</li> <li>Ринит</li> </ul> <p>Нечести:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Интерстициален пневмонит (вижте точка 4.4)</li> <li>Бронхоспазъм – обикновено лек и транзиторен, но може да е необходимо парентерално лечение</li> </ul>
Стомашно-чревни нарушения	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Повръщане</li> <li>Гадене</li> </ul> <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Диария</li> <li>Стоматит и улцерации в устата</li> <li>Констипация</li> </ul>
Хепатобилиарни нарушения	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Покачване на чернодробните трансаминази (AST и ALT) и алкалната фосфатаза</li> </ul> <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Повишен билирубин</li> </ul>





	<p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повишена гама-глутамил трансфераза (GGT)</li> </ul>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Алергичен кожен обрив, често свързан със сърбеж</li> <li>• Алоpecia</li> </ul> <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сърбеж</li> <li>• Изпотяване</li> </ul> <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Улцерация</li> <li>• Образуване на мехури и рани</li> <li>• Лющене</li> </ul> <p>Много редки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тежки кожни реакции, включително десквамация и булозни кожни ерупции</li> </ul>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Болка в гърба</li> <li>• Миалгия</li> </ul>
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хематурия</li> <li>• Нискостепенна протеинурия</li> </ul>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<p>Много чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Грипоподобни симптоми - най-честите симптоми са температура, главоболие, втрисане, миалгия, астения и анорексия. Кашлица, ринит, неразположение, изпотяване и проблеми със съня също са съобщавани.</li> <li>• Оток/периферен оток – включително оток на лицето. Отокът обикновено е обратим след спиране на лечението</li> </ul> <p>Чести</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повишена температура</li> <li>• Астения</li> <li>• Втрисане</li> </ul> <p>Редки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Реакции на мястото на инжектиране - главно леки по естество.</li> </ul>
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Радиационна токсичност (вижте 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  
Сърдечна недостатъчност

Съдови нарушения

Клинични белези за периферен васкулит и гангрена

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Белодробен оток  
Респираторен дистрес синдром при възрастни (вижте точка 4.4)

Стомашно-чревни нарушения

Исхемичен колит

Хепатобилиарни нарушения

Сериозна хепатотоксичност, включително чернодробна недостатъчност и смърт

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Бъбречна недостатъчност (вижте точка 4.4)  
Хемолитично-уремичен синдром (вижте точка 4.4)

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Късни токсични прояви след облъчване (Radiation recall)

Комбинирана употреба при карцином на гърдата

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

Степен 3 и 4 нежелани събития Паклитаксел срещу гемцитабин плюс паклитаксел				
	Брой (%) пациенти			
	Рамо на паклитаксел (N=259)		Рамо на гемцитабин плюс паклитаксел (N=262)	
	Степен 3	Степен 4	Степен 3	Степен 4
Лабораторни находки				
Анемия	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Тромбоцитопения	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Неутропения	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Клинични 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)	



Моторна невропатия	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Сензорна невропатия	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

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

Комбинирана употреба при карцином на пикочния мехур

Степен 3 и 4 нежелани събития МВДЦ (MVAC) срещу гемцитабин плюс цисплатин				
	Брой (%) пациенти			
	Рамо на МВДЦ (MVAC) (метотрексат, винбластин, доксорубицин 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)
Клинични 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 генцитабин 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)
Клинични 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 познат антидот за предозиране на гемцитабин. Дози от порядъка на 5 700 mg/m<sup>2</sup> са прилагани като 30-минутна интравенозна инфузия на всеки две седмици с клинично допустима





токсичност. В случай на подозрение за предозирание подходящите кръвни показатели трябва да бъдат мониторирани и пациентът трябва да получи поддържаща терапия, ако е необходимо.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: пирамидинов аналог . АТС код: L01BC 05

#### Цитотоксична активност в клетъчни култури

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

#### Антитуморна активност в животински модели

Антитуморната активност на Гемцитабин при животински туморни модели зависи от схемата на прилагане. Когато Гемцитабин се прилага ежедневно, се наблюдава висока смъртност сред животните, но минимална антитуморна активност. Ако, обаче Гемцитабин се дава на всеки трети или четвърти ден, той може да се прилага в нелетални дози със съществена антитуморна активност срещу широк спектър миши тумори.

#### Механизъм на действие

Клетъчен метаболизъм и механизми на действие: Гемцитабин (dFdC), който е пиримидинов антимерит, се метаболизира вътреклетъчно от нуклеозид киназата до активни дифосфат (dFdCDP) и трифосфат (dFdCTP) нуклеозиди. Цитотоксичният ефект на гемцитабин се дължи на инхибиране на ДНК синтеза посредством два механизма на действие чрез dFdCDP и dFdCTP. Първо dFdCDP подтиска рибонуклеотид редуктазата, която е единствено отговорна за катализиране на реакциите, които образуват дезоксинуклеозид трифосфатите (dCTP) за ДНК синтезата. Инхибирането на този ензим от dFdCDP намалява концентрацията на дезоксинуклеозидите изобщо и в частност тази на dCTP. Второ, dFdCTP се конкурира с dCTP за включване в ДНК (самопотенциране).

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

#### Клинични данни

##### Карцином на пикочния мехур

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



### Карцином на панкреаса

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

### Недребноклетъчен белодробен карцином

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

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

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

### Карцином на яйчника

В рандомизирано проучване фаза III 356 пациенти с авансирал епителиален овариален карцином, който е рецидивирал поне 6 месеца след завършване на платина-базирана терапия, са рандомизирани на лечение с гемцитабин и карбоплатин (GCb), или карбоплатин (Cb). Наблюдавано е статистически значимо удължаване на времето до прогресия на заболяването от 5,8 до 8,6 месеца (log-rank  $p=0,0038$ ) при пациенти, лекувани с GCb в сравнение с пациенти, лекувани с Cb. Различията в степен на повлияване 47,2% в GCb рамо срещу 30,9% в Cb рамо ( $p=0,0016$ ) и медианата на преживяемост 18 месеца (GCb) срещу 17,3 (Cb) ( $p=0,73$ ) са в полза на GCb рамото.

### Карцином на гърдата

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на гемцитабин е изследвана при 353 пациенти в седем проучвания. 121 жени и 232 мъже са на възраст от 29 до 79 години. От тези пациенти приблизително 45% имат недребноклетъчен белодробен карцином и 35% са диагностицирани с карцином на панкреаса. Следващите фармакокинетични параметри са получени при дози, в диапазона от 500 до 2 592  $mg/m^2$  които са инфузирани от 0,4 до 1,2 часа.

Пиковите плазмени концентрации (получени в рамките на 5 минути след спиране на инфузията) са 3,2 до 45,5  $\mu g/ml$ . Плазмените концентрации на основното съединение след доза



от 1 000 mg/m<sup>2</sup>/30 минути са по-високи от 5 µg/ml за приблизително 30 минути след края на инфузията и по-големи от 0,4 µg/ml след още един час.

#### Разпределение

Обемът на разпределение в централния компартимент е 12,4 l/m<sup>2</sup> при жени и 17,5 l/m<sup>2</sup> при мъже (вариабилността между индивидите е 91,9 %). Обемът на разпределение в периферния компартимент е 47,4 l/m<sup>2</sup>. Обемът на периферния компартимент не зависи от пола.

Свързването с плазмените протеини се счита за незначително.

Полуживот: варира от 42 до 94 минути в зависимост от възрастта и пола. При препоръчаната схема на прилагане елиминирането на Гемцитабин трябва да бъде фактически завършено за 5 до 11 часа от началото на инфузията. Гемцитабин не кумулира, когато се прилага веднъж седмично.

#### Метаболизъм:

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

#### Екскреция

Системният клирънс варира от 29,2 l/hr/m<sup>2</sup> до 92,2 l/hr/m<sup>2</sup> в зависимост от пола и възрастта (вариабилността между индивидите е 52,2%). Клирънсът при жени е приблизително 25% по-нисък от стойностите при мъже. Макар и бърз, клирънсът както при мъже, така и при жени, показва понижаване с възрастта. При препоръчаната доза гемцитабин от 1 000 mg/m<sup>2</sup> прилагана като 30-минутна инфузия, по-ниските стойности на клирънса при жени и мъже не налагат намаляване на дозата гемцитабин.

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

Бъбречният клирънс е 2 до 7 l/h/m<sup>2</sup>.

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

#### Фармакокинетика на dFdCTP

Този метаболит може да бъде намерен в мононуклеарните клетки на периферната кръв и следващата информация се отнася за тези клетки. Вътреклетъчните концентрации нарастват пропорционално на дозите гемцитабин от 35–350 mg/m<sup>2</sup>/30 минути, които дават концентрации в стационарно състояние от 0,4 – 5 µg/ml. При плазмени концентрации на Гемцитабин над 5 µg/ml, нивата на dFdCTP не нарастват, което предполага, че образуването му в тези клетки е достигнало насищане. Терминален полуживот: 0,7 до 12 часа.

#### Фармакокинетика на dFdU

Пикови плазмени концентрации (3-15 минути след края на 30-минутна инфузия, 1 000 mg/m<sup>2</sup>): 28-52 µg/ml. Най-ниска концентрация след еднократно прилагане на седмица: 0,07-1,12 µg/ml, без видимо кумулиране. Крива трифазова плазмена концентрация/време, среден терминален полуживот – 65 часа (диапазон 33-84 часа).

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

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

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

Тъканна токсичност: Екстензивна.

Среден апарентен клирънс: 2,5 l/hr/m<sup>2</sup> (диапазон 1-4 l/hr/m<sup>2</sup>).

Екскреция с урината: Изцяло.





### Гемцитабин и паклитаксел комбинирана терапия

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

### Гемцитабин и карбоплатин комбинирана терапия

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

### Бъбречно увреждане:

Лека до умерена бъбречна недостатъчност (скорост на гломерулна филтрация (GFR) от 30 ml/min до 80 ml/min) няма постоянен, сигнификантен ефект 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 зависима от схемата на прилагане и от доза-зависимото подтискане на хемопоезата, което е обратимо.

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Гемцитабин Акорд 200 mg прах за инфузионен разтвор съдържа:

Манитол (E421)

Натриев ацетат (E262)

Хлороводородна киселина (E507) (за корекция на pH)

Натриев хидроксид (E524) (за корекция на pH)

Гемцитабин Акорд 1 g прах за инфузионен разтвор съдържа:

Манитол (E421)

Натриев ацетат (E262)

Хлороводородна киселина (E507) (за корекция на pH)

Натриев хидроксид (E524) (за корекция на pH)

### **6.2 Несъвместимости**

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

### **6.3 Срок на годност**

Неотворени флакони:

3 години



След разтваряне: Доказана е химическа и физическа стабилност за периода от 21 дни при температура от 25 °С. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при стайна температура, освен ако разтварянето (и последващо разреждане, ако е приложимо) е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.

Разтворите на разтворения Гемцитабин не трябва да се замразяват, тъй като може да настъпи кристализация.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Неотворен флакон:

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение

При употреба:

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

#### **6.5 Данни за опаковката**

Флакони от 200 mg -10 ml стъклени цилиндрични флакони тип I, затворени със сива бромобутилова гумена запушалка и запечатани с 20 mm алуминиева обкатка и капачка, оцветена в кралско синьо.

Флакони от 1 g - 50 ml стъклени цилиндрични флакони тип I, затворени със сива бромобутилова гумена запушалка и запечатани с 20 mm алуминиева обкатка и бледолилава капачка.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

##### Работа

Когато се приготвя и изхвърля инфузионният разтвор, трябва да се спазват обичайните предпазни мерки за безопасност при цитостатици. Работата с инфузионния разтвор трябва да се извършва в безопасен бокс и трябва да се използва предпазно облекло и ръкавици. Ако няма безопасен бокс, трябва да се използват допълнително маска и предпазни очила.

Ако разтвора влезне в контакт с очите, това може да предизвика сериозно дразнене. Очите трябва се изплакнат незабавно и грижливо с вода. Ако дразненето продължи, е необходима лекарска консултация. Ако разтворът се разлее върху кожата, изплакнете обилно с вода.

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

Единственият разрешен разредител за разтваряне на Гемцитабин стерилен прах е инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (без консервант). Поради съображения за разтворимост, максималната концентрация гемцитабин след разтваряне е 40 mg/ml. Приготвяне в концентрации, по-големи от 40 mg/ml може да доведат до непълно разтваряне и следва да се избягват.

1. Използвайте асептична техника при разтваряне и при последващо разреждане на Гемцитабин за интравенозно инфузионно приложение.



2. За да разтворите, прибавете 5 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) без консервант към флакон от 200 mg или 25 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) без консервант към флакон от 1 g. Общият обем след разтваряне е съответно 5,26 ml (флакон от 200 mg) или 26,3 ml (флакон от 1 g). Така се получава концентрация на Гемцитабин 38 mg/ml, в която е взет предвид и изместващия обем на лиофилизирания прах. Разклатете, за да се разтвори. Може да се направи допълнително разреждане със стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) без консервант. Разределеният разтвор е прозрачен, безцветен до светложълт разтвор.
3. Преди употреба парентералните лекарствени продукти трябва да се огледат внимателно за видими частици и промяна в цвета. Ако се забелязват частици, да не се прилага.

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

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

**Accord Healthcare Limited**  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,  
Обединено кралство

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

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

20090278 / 28.09.2011  
20090279 / 28.09.2011

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

26.10.2011

