

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
GITRABIN
ГИТРАБИН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gitrabin 200 mg powder for solution for infusion / Гитрабин 200 mg прах за инфузионен разтвор

Gitrabin 1 g powder for solution for infusion / Гитрабин 1 g прах за инфузионен разтвор

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Gitrabin 200 mg powder for solution for infusion / Гитрабин 200 mg прах за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа: 200 mg gemcitabine/гемцитабин (като hydrochloride).

Съдържа приблизително 0.15 mmol (3.56 mg) натрий на флакон от 200 mg.

Gitrabin 1 g powder for solution for infusion / Гитрабин 1 g прах за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа: 1g gemcitabine/гемцитабин (като hydrochloride).

Съдържа приблизително 0.77 mmol (17.81 mg) натрий на флакон от 1 g

Един ml готов инфузионен разтвор (виж т.6.6) съдържа 38 mg gemcitabine (като hydrochloride)

За пълния списък на помощните вещества, виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бял или почти бял компактен агрегат. След разтваряне в 0.9% натриев хлорид, разтворът е бистър до бледо опалесцентен и безцветен до бледо жълт.

pH на готовия разтвор в 0.9% натриев хлорид е 3.0 ± 0.3 .

Осмоларитетът на готовия разтвор (38 mg/ml gemcitabine (като хидрохлорид) в 0.9% натриев хлорид е 775 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Gemcitabine е показан за лечението на локално напреднал или метастатичен рак на пикочния мехур, в комбинация с cisplatin.

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

Gemcitabine в комбинация с цисплатина е показан за лечение първа линия на пациенти с локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином. За



монотерапия с gemcitabine може да се помисли при пациенти в напреднала възраст със статус 2 на заболяването.

Gemcitabine е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен епителиален рак на яйчника, в комбинация с carboplatin при пациенти с релапс след интервал без рецидиви от поне 6 месеца след терапия първа линия с платина.

Gemcitabine, в комбинация с paclitaxel, е показан за лечение на пациенти с неоперабилен, локално рецидивиращ или метастатичен рак на гърдата, получили рецидив след адювантна/ неoadювантна химиотерапия. Преди химиотерапията би трябвало да се включи антрациклин, ако не е клинично противопоказан.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението с gemcitabine трябва да бъде назначено от лекар, който има опит в лечението с противоракови лекарствени продукти за химиотерапия.

Препоръчвана дозировка

Рак на пикочния мехур

Комбинирана терапия

Препоръчаната доза gemcitabine е 1000 mg/m^2 , приложена като 30-минутна инфузия. Дозата трябва да се прилага на 1, 8 и 15-ия ден от всеки 28-дневен курс на лечение в комбинация с cisplatin. Cisplatin се прилага в препоръчвана доза от 70 mg/m^2 на 1-ия ден след gemcitabine или на 2-ия ден от всеки 28 дневен лечебен цикъл. Този 4-седмичен цикъл след това се повтаря. В зависимост от наблюдаваната токсичност при пациента, дозата може да се намалява между циклите или в рамките на един цикъл.

Рак на панкреаса

Препоръчаната доза gemcitabine е 1000 mg/m^2 , прилаган като 30-минутна интравенозна инфузия. Тя се повтаря веднъж седмично за период до 7 седмици, последвана от едноседмична почивка. Следващите лечебни цикли включват ежеседмично приложение в продължение на 3 последователни седмици от всеки 4 седмици. В зависимост от наблюдаваната токсичност при пациента, дозата може да се намалява между циклите или в рамките на един цикъл.

Недредноклетъчен рак на белия дроб

Монотерапия

Препоръчаната доза gemcitabine е 1000 mg/m^2 , прилаган като 30-минутна интравенозна инфузия. Това трябва да се повтаря веднъж седмично в продължение на три седмици, след което да последва едноседмична почивка. След това се повтаря четириседмичния курс. В зависимост от индивидуалната токсичност, наблюдавана при пациента, дозата може да се намалява между циклите или в рамките на един цикъл.

Комбинирана терапия

Препоръчаната доза gemcitabine е 1250 mg/m^2 телесна повърхност, прилаган като 30-минутна интравенозна инфузия, на 1-ви и 8-ми ден от всеки лечебен цикъл (21 дни). В



зависимост от индивидуалната токсичност, наблюдавана при пациента, дозата може да се намалява между циклите или в рамките на един цикъл.

Cisplatin се прилага в дози 75-100 mg/m² през 3 седмици.

Рак на гърдата

Комбинирана терапия

Препоръчва се следния дозировъчен режим за комбинация от gemcitabine + paclitaxel:

Paclitaxel (175 mg/m²) се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 3 часа през първия ден, след което се прилага gemcitabine 1250 mg/m² като венозна инфузия в продължение на 30 минути на 1-ия и 8-ия ден от всеки 21-дневен лечебен цикъл. В зависимост от наблюдаваната индивидуална токсичност, дозата може да се намалява между циклите или в рамките на един цикъл. Преди прилагането на комбинацията gemcitabine + paclitaxel, пациентът трябва да има абсолютен брой гранулоцити най-малко 1,500 (x 10⁶/l).

Рак на яйчника

Комбинирана терапия

Gemcitabine, в комбинация с carboplatin се препоръчва при следния дозировъчен режим: на 1-ия и 8-ия ден от всеки 21-дневен цикъл на лечение се прилага 1000 mg/m² gemcitabine като 30-минутна интравенозна инфузия. На първия ден след gemcitabine, трябва да се приложи carboplatin, при което трябва да се достигнат стойности на AUC 4.0 mg/ml/min. В зависимост от индивидуалната токсичност, наблюдавана при пациента, дозата може да се намалява между циклите или в рамките на един цикъл.

Мониторирание за токсичност, коригиране на дозата поради токсичност

Корекция на дозата поради нехематологична токсичност

За откриване на нехематологична токсичност са необходими редовни прегледи и изследване на функцията на бъбреците и черния дроб. В зависимост от индивидуалната токсичност, наблюдавана при пациента, дозата може да се намалява между циклите или в рамките на един цикъл. По принцип, при тежка нехематологична токсичност (степен 3 или 4), с изключение на гадене/повръщане, терапията с gemcitabine трябва да се прекрати или намали по преценка на лекуващия лекар. Лечението трябва да се прекрати до изчезване на токсичността, по преценка на лекаря.

Относно адаптирането на дозите на cisplatin, carboplatin и paclitaxel в комбинираната терапия, моля потърсете информация в съответната Кратка характеристика на продукта.

Корекция на дозата поради хематологична токсичност

Начало на цикъла

При всички показания пациентите трябва да бъдат мониторирани преди всяка доза за броя на тромбоцити и гранулоцити. Преди започване на лечебния цикъл, пациентите трябва да имат абсолютен брой гранулоцити най-малко 1,500 (x 10⁶/l) и брой на тромбоцити 100,000 (x 10⁶/l).



В рамките на курса на лечение

Корекцията на дозата на gemcitabine в рамките на един лечебен цикъл трябва да става в съответствие със следните таблици:

Корекция на дозата на gemcitabine в рамките на един цикъл при рак на пикочния мехур, недребноклетъчен рак на белия дроб и рак на панкреаса като монотерапия или в комбинация с цисплатина

Абсолютен брой гранулоцити ($\times 10^6/l$)		Брой тромбоцити ($\times 10^6/l$)	Процент от стандартната доза gemcitabine (%)
> 1,000	И	> 100,000	100
500 – 1,000	или	50,000 – 100,000	75
< 500	или	< 50,000	Пропуска се дозата*

*Пропуснатата доза няма да се прилага отново в рамките на цикъла преди абсолютния брой на гранулоцитите да достигне най-малко 500 ($\times 10^6/l$), а броят на тромбоцитите достигне 50,000 ($\times 10^6/l$).

Корекция на дозата на gemcitabine в рамките на един цикъл за рак на гърдата в комбинация с paclitaxel

Абсолютен брой гранулоцити ($\times 10^6/l$)		Брой тромбоцити ($\times 10^6/l$)	Процент от стандартната доза gemcitabine (%)
$\geq 1,200$	и	> 75,000	100
1,000 - < 1,200	или	50,000 – 75,000	75
700 - < 1,000	и	$\geq 50,000$	50
< 700	или	< 50,000	Пропускане на дозата*

*Пропуснатата доза няма да се прилага отново в рамките на лечебния цикъл. Лечението ще започне на 1-ия ден от следващия цикъл, когато абсолютния брой на гранулоцитите достигне най-малко 1,500 ($\times 10^6/l$), а броят на тромбоцитите достигне 100,000 ($\times 10^6/l$).

Корекция на дозата на gemcitabine в рамките на лечебния курс при пациенти с рак на яйчника, в комбинация с карбоплатина

Абсолютен брой гранулоцити ($\times 10^6/l$)		Брой тромбоцити ($\times 10^6/l$)	Процент от стандартната доза gemcitabine (%)
$\geq 1,500$	и	$\geq 100,000$	100
1,000 – 1,500	или	75,000 – 100,000	50
< 1000	или	< 75,000	Пропускане на дозата*

*Прекъснатото лечение не може да бъде възобновено в рамките на същия цикъл. Лечението ще започне на първия ден от следващия цикъл, след като абсолютният брой гранулоцити достигне най-малко 1,500 ($\times 10^6/l$), а броят на тромбоцитите достигне 100,000 ($\times 10^6/l$).



Корекция на дозата поради хематологична токсичност през последващите цикли, за всички индикации

- Абсолютен брой на гранулоцити $<500 \times 10^6/l$ за повече от 5 дни
- Абсолютен брой на гранулоцити $<100 \times 10^6/l$ за повече от 3 дни
- Фебрилна неутропения
- Тромбоцити $<25,000 \times 10^6/l$
- 1-седмично отлагане на последващ цикъл поради токсичност.

Начин на приложение:

Лекарственият продукт се понася добре по време на инфузия и може да се прилага амбулаторно. Ако настъпи екстравазация, обикновено инфузията се прекратява незабавно и след това започва отново в друг кръвоносен съд. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно след приложение.

За инструкции относно разтваряне, виж т. 6.6.

Специални популации

Пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция

Gemcitabine трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция, тъй като данните от клинични проучвания са недостатъчни, за да се дадат ясни препоръки за дозировката при тези популации пациенти (виж т. 4.4 и 5.2).

Пациенти в напреднала възраст(> 65 години)

Gemcitabine се понася добре от пациенти над 65 години. Няма данни, които да доказват необходимостта от коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст, освен препоръките, които се отнасят до всички пациенти (виж т.5.2).

Деца (< 18 years)

Безопасността и ефикасността на gemcitabine при деца под 18 години не са доказани, ето защо употребата му при деца не се препоръчва.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Употреба по време на кърмене (виж т.4.6).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Установено е, че удълженото време за инфузия и увеличената честота на дозиране водят до увеличаване на токсичността.

Хематологична токсичност

Gemcitabine може да потисне костномозъчната функция, което се изразява с левкопения, тромбоцитопения и анемия.



Пациентите на gemcitabine трябва да бъдат изследвани преди всяка доза за броя на тромбоцитите, левкоцитите и гранулоцитите. Трябва да се прецени възможността от прекратяване или промяна в лечението, когато се открие потискане на костномозъчната функция, индуцирано от лекарства (виж т. 4.2). Миелосупресията, обаче, трае кратко време и обикновено не води до намаляване на дозата и рядко – до прекратяване на лечението.

Стойностите на периферната кръв могат да продължат да падат и след спиране на лекарствения продукт. При пациенти с увредена костномозъчна функция, лечението трябва да започне внимателно.

Както и при другите лечения с цитостатици, рискът от кумулативно потискане на костномозъчната функция трябва да се вземе под внимание, когато лечението с gemcitabine е съпътствано от друга химиотерапия.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Прилагането на gemcitabine при пациенти с анамнеза за чернодробни метастази или прекаран хепатит, алкохолизъм или чернодробна цироза, може да доведе до обостряне на съществуващата чернодробна дисфункция.

Необходимо е редовно да се проследяват лабораторните показатели на бъбречната и чернодробна функция (включително и вирусологични тестове).

Gemcitabine трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробна недостатъчност и пациенти с бъбречна дисфункция, тъй като информацията от клинични проучвания е недостатъчна, за да позволи ясни препоръки относно дозировката при тези групи пациенти (виж т.4.2).

Съпътстваща лъчетерапия

Съпътстваща лъчетерапия (прилагана едновременно с gemcitabine или през интервал ≤ 7 дни): има съобщения за токсичност (виж т.4.5 за подробности и препоръки за употреба).

Живи ваксини

Ваксината против жълта треска и други живи атенюирани ваксини не се препоръчват при пациенти, лекувани с gemcitabine (виж т.4.5).

Сърдечносъдови нарушения

Поради риска от сърдечни и/или съдови нарушения, свързани с gemcitabine, трябва да се обърне специално внимание на пациентите с анамнеза за сърдечносъдово заболяване.

Белодробни нарушения

Съществуват съобщения за белодробни ефекти, понякога тежки (например белодробен оток, интерстициален пневмонит или синдром на остър респираторен дистрес (ОРДС)), свързани с терапия с gemcitabine. Етиологията на тези ефекти не е известна. При поява на такива ефекти, лечението с gemcitabine трябва да бъде преустановено. Ранното прилагане на поддържащо лечение може да подобри положението.



Бъбречни нарушения

Рядко се съобщава за хемолитично-уремичен синдром при пациенти лекувани с gemcitabine (виж т.4.8). Лечението с gemcitabine трябва да бъде преустановено при първите признаци на микроангиопатична хемолитична анемия, като бързо спадане в нивата на хемоглобина със съпътстваща тромбоцитопения, повишаване нивата на серумния билирубин, серумен креатинин, урея или LDH. Бъбречната недостатъчност може да се окаже необратима даже ако лечението бъде преустановено, и е възможно да се наложи прилагането на диализа.

Фертилитет

В проучвания за фертилитет е установено, че gemcitabine води до хипосперматогенеза при мъжки мишки (виж т.5.3). Ето защо, мъжете, лекувани с gemcitabine, са съветвани да не стават бащи по време на лечението и до 6 месеца след него, и да потърсят съвет относно криоконсервацията на сперма преди да започнат лечението, тъй като има риск от безплодие в резултат на лечението с gemcitabine (виж т.4.6).

Натрий

Gitrabin 200 mg съдържа 3.56 mg ($< 1 \text{ mmol}$) натрий в един флакон. Това трябва да се вземе под внимание при пациенти на диета с ограничен прием на натрий.

Gitrabin 1 g съдържа 17.81 mg ($< 1 \text{ mmol}$) натрий в един флакон. Това трябва да се вземе под внимание при пациенти на диета с ограничен прием на натрий.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействия (виж т.5.2).

Лъчетерапия:

Едновременно приложение (едновременно или с интервал ≤ 7 дни). Токсичността, свързана с тази мултимодална терапия зависи от редица различни фактори, включително дозата на gemcitabine, честота на приложението му, радиационна доза, техники на планиране на лъчетерапията, облъчвана тъкан и обем на облъчване. Предклиничните и клинични проучвания показват, че gemcitabine има лъчечувствителна активност.

В единично клинично изпитване, при което на пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб е прилаган gemcitabine в доза до $1,000 \text{ mg/m}^2$ за период до 6 последователни седмици, в комбинация с торакално облъчване, е наблюдавана токсичност под формата на тежък и животозастрашаващ мукозит (особено езофагит и пневмонит), най-вече при пациенти, получаващи голям обем лъчетерапия (средни терапевтични обеми = $4,795 \text{ cm}^3$). Последващи проучвания са показали, че е възможно да се прилага gemcitabine в по-ниски дози със съпътстваща лъчетерапия и с предсказуема токсичност. Във Фаза II изпитване, торакална лъчетерапия при 66 Gy е провеждана едновременно с лечение с gemcitabine (600 mg/m^2 четири пъти) и cisplatin (80 mg/m^2 два пъти) за период от 6 седмици.

Все още не е установен оптималният дозов режим за безопасно прилагане на gemcitabine, заедно с лъчетерапия в терапевтични дози.



Неедновременно приложение (с интервал > 7 дни): Наличната информация не показва повишена токсичност при приложение на gemcitabine при пациенти с предшестваща лъчетерапия, освен късни токсични прояви от облъчването. Данните показват, че прилагането на gemcitabine може да започне след отзвучаване на остриите ефекти от облъчването или поне една седмица след лъчетерапията.

За токсични прояви от облъчването в някои тъкани се съобщава (например езофагит, колит и пневмонит) както при едновременното, така и при неедновременното приложение на gemcitabine.

Други

Ваксина за жълта треска и други живи атенюирани ваксини не се препоръчват поради риск от системно заболяване с възможен фатален изход, особено при индивиди, чиято имунна система е потисната.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни относно приложението на gemcitabine при бременни. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (виж т. 5.3). На базата на резултати от проучвания при животни и механизма на действие на gemcitabine, този лекарствен продукт не трябва да се използва по време на бременността, освен само по строги индикации. Пациентките трябва да бъдат съветвани да избягват бременност по време на лечението с gemcitabine и да предупреждават лекаря си веднага след установяване на бременност.

Кърмене:

Не е известно дали gemcitabine се екскретира в кърмата и възможните вредни ефекти за кърмачето не могат да се изключат. Кърменето трябва да бъде прекратено по време на лечението с gemcitabine.

Фертилитет:

В проучвания с животни е установено, че gemcitabine води до хипосперматогенеза при мъжки мишки (виж т.5.3). Ето защо мъже, които са лекувани с gemcitabine, трябва да бъдат съветвани да не създават деца по време на лечението и до 6 месеца след това, както и да направят криоконсервация на сперма преди лечението поради риск от безплодие, вследствие терапията с gemcitabine.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефекта върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак, има съобщения, че gemcitabine може да причини лека до умерена сънливост, особено в комбинация с алкохол. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не шофират и работят с машини, докато не се изключи възможността от сънливост.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции свързани с лечението с gemcitabine, включват: гадене с или без повръщане, повишени стойности на чернодробните трансминази (AST/ALT) и на алкалната фосфатаза, за които се съобщава при приблизително 60% от пациентите; протеинурия и хематурия, наблюдавани при близо 50% от пациентите; диспнея при 10-14% от пациентите (най-често при пациенти с рак на белия дроб); алергичен кожен обрив при приблизително 25% от пациентите и свързан със сърбеж при 10% от пациентите.

Честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции се влияят от дозата, скоростта на инфузия и интервалите между дозите (виж т. 4.4). Дозоограничаващите нежелани реакции са намаления брой тромбоцити, левкоцити и гранулоцити (виж т. 4.2).

Данни от клинични проучвания

Нежеланите лекарствени реакции се разделят в следните групи по честота:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), много редки ($< 1/10,000$)

Таблицата по-долу описва нежеланите реакции, базирани на съобщения от клинични изпитвания, в низходящ ред по тяхната тежест.

Система, орган, клас	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	<i>Много чести</i> <ul style="list-style-type: none">Левкопения (неутропения степен 3=19.3%; степен 4 =6%). Костномозъчната супресия обикновено е лека до умерена и се отразява най-много на броя на гранулоцитите (виж т.4.2) <i>Чести</i> <ul style="list-style-type: none">ТромбоцитопенияАнемия <i>Много редки</i> <ul style="list-style-type: none">Тромбоцитоза
Нарушения на имунната система	<i>Много редки</i> <ul style="list-style-type: none">Анафилактоидна реакция
Нарушения в метаболизма и храненето	<i>Чести</i> <ul style="list-style-type: none">Анорексия
Нарушения на нервната система	<i>Чести</i> <ul style="list-style-type: none">ГлавоболиеБезсъниеСънливост
Сърдечни нарушения	<i>Редки</i> <ul style="list-style-type: none">Инфаркт на миокарда
Съдови нарушения	<i>Редки</i>



	<ul style="list-style-type: none"> • Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<p><i>Много често</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Диспнея – обекновена лека и отзвучава бързо без лечение <p><i>Често</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Кашлица • Ринит <p><i>Нечесто</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Интерстициален пневмонит (виж т.4.4) • Бронхоспазъм – обикновено лек и преходен, но може да се наложи парентерално лечение
Гастроинтестинални нарушения	<p><i>Много често</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Повръщане • Гадене <p><i>Често</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Диария • Стomatит и улцерации в устната кухина • Запек
Хепатобилиарни нарушения	<p><i>Много често</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Повишени стойности на чернодробните трансаминази (AST и ALT) и алкалната фосфатаза <p><i>Често</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Повишен билирубин <p><i>Редки</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Повишено ниво на гама-глутамил трансфераза (ГГТ)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<p><i>Много често</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Алергичен кожен обрив често пъти свързан с пруритус • Алоpecia <p><i>Често</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Сърбеж • Потене <p><i>Редки</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Улцерации • Образуване на блистери и рани • Лющене <p><i>Много редки</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Тежки кожни реакции, включително десквамация и булозни кожни ерупции
Мускулно-скелетни и съединително-тъканни нарушения	<p><i>Често</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Болки в гърба • Миалгия
Бъбречни и уринарни нарушения	<p><i>Много често</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Хематурия • Лека протеинурия



Общи нарушения и такива на мястото на приложение	<p><i>Много често</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Грипоподобни симптоми – най-честите симптоми са повишена температура, главоболие, тръпки, миалгия, астения и анорексия. Има съобщения и за кашлица, ринит, неразположение, изпотяване и затруднения със съня. Оток/периферен оток, включително оток на лицето. Отокът обикновено е обратим след прекратяване на лечението. <p><i>Често</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Повишена температура Астения Тръпки <p><i>Редки</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Реакции на мястото на инжектиране, обикновено леки
Наранявания, отравяния и процедурни усложнения	<p>Радиационна токсичност (виж т.4.5)</p>

Постмаркетингов опит (спонтанни съобщения) с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни)

Нарушения на нервната система
Мозъчно-съдови инциденти

Сърдечни нарушения
Аритмия /предимно надкамерна/
Сърдечна недостатъчност

Съдови нарушения
Клинични признаци за периферен васкулит или гангрена

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения
Белодробен оток
Синдром на остър респираторен дистрес (ОРДС) (вж т. 4.4) при възрастни

Стомашно-чревни нарушения
Исхемичен колит

Хепато-билиарни нарушения
Тежка хепатотоксичност, включително чернодробна недостатъчност и смърт

Увреждания на кожата и подкожната тъкан
Тежки кожни реакции, включително десквамация и булозни кожни ерупции, в това число синдром на Lyell и синдром на Stevens-Johnson.



Бъбречни и уринарни нарушения

Бъбречна недостатъчност (вж т. 4.4)

Хемолитично-уремичен синдром (вж т. 4.4)

Наранявания, отравяне и процедурни усложнения

Радиационно увреждане ("recall" феномен)

Нежелани лекарствени реакции след комбинирана терапия при рак на гърдата

Честотата на хематологичните токсичности от степен 3 и 4, особено неутропения, нараства, когато gemcitabine се прилага в комбинация с paclitaxel. Повишеният брой на тези нежелани реакции, обаче, не е свързан с повишена честота на инфекции или хеморагични инциденти. Умора и фебрилна неутропения се наблюдават по-често, когато gemcitabine се използва в комбинация с paclitaxel. Умората, която не е свързана с анемия, обикновено отзвучава след първия лечебен курс.

Нежелани лекарствени реакции от степен 3 и 4 Paclitaxel спрямо gemcitabine плюс paclitaxel				
	Брой (%) от пациентите			
	Група на Paclitaxel (N=259)		Gemcitabine + Paclitaxel (N=262)	
	Степен 3	Степен 4	Степен 3	Степен 4
Лабораторни показатели				
Анемия	5 (1.9)	1 (0.4)	15 (5.7)	3 (1.1)
Тромбоцитопения	0	0	14 (5.3)	1 (0.4)
Неутропения	11 (4.2)	17 (6.6)*	82 (31.3)	45 (17.2)*
Не-лабораторни				
Фебрилна неутропения	3 (1.2)	0	12 (4.6)	1(0.4)
Умора	3 (1.2)	1 (0.4)	15 (5.7)	2 (0.8)
Диария	5 (1.9)	0	8 (3.1)	0
Моторна невропатия	2(0.8)	0	6(2.3)	1(0.4)
Сензорна невропатия	9(3.5)	0	14(5.3)	1(0.4)

*Неутропения от степен 4, продължаваща повече от 7 дни, се наблюдава при 12.6% от пациентите на комбинирана терапия и при 5.0% от пациентите на paclitaxel.



Комбинирана терапия при пациенти с рак на пикочния мехур

Нежелани реакции степен 3 и 4 MVAC спрямо Gemcitabine плюс cisplatin				
	Брой (%) пациенти			
	Група на MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin и cisplatin) (N=196)		Gemcitabine + cisplatin (N=200)	
	Степен 3	Степен 4	Степен 3	Степен 4
Лабораторни показатели				
Анемия	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
Тромбоцитопения	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
Не-лабораторни				
Гадене и повръщане	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
Диария	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
Инфекция	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
Стоматит	34(18)	8(4)	2(1)	0(0)

Комбинирана терапия при пациенти с рак на яйчника

Нежелани реакции степен 3 и 4 Carboplatin спрямо Gemcitabine плюс carboplatin				
	Брой (%) пациенти			
	Група на Carboplatin (N=174)		Gemcitabine плюс carboplatin (N=175)	
	Степен 3	Степен 4	Степен 3	Степен 4
Лабораторни показатели				
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)
Не-лабораторни				
Хеморагия	0(0.0)	0(0.0)	3(1.8)	0(0.0)
Фебрилна неутропения	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)
Инфекция без неутропения	0(0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)

Сензорната невропатия се наблюдава по-често в групата на комбинирана терапия, отколкото само на карбоплатин.

4.9. Предозиране

Няма антидот при предозиране на gemcitabine. Единични дози до 5,700 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ са прилагани през две седмици като 30-минутна венозна инфузия с клинично приемлива токсичност. В



случай на подозирано предозирание, трябва да се следят кръвните показатели на пациента и ако е необходимо, да започне лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: пиримидинов аналог, АТС код: L01BC05

Цитотоксична активност в клетъчни култури:

Gemcitabine проявява значителна цитотоксична активност спрямо култивирани миши и човешки туморни клетки. Неговото действие е фазо-специфично, като убива основно клетки в процес на ДНК синтеза (S- фаза) и при определени обстоятелства блокира развитието на клетки през G₁/S-фазовата граница. In vitro, цитотоксичната активност на gemcitabine зависи от концентрацията и времето.

Противотуморна активност в предклинични модели:

В животински туморни модели, противотуморната активност на gemcitabine зависи от честотата на приложението му. Когато gemcitabine се прилага ежедневно при животни, се наблюдава висока смъртност, но минимална антитуморна активност. Установено е, че лечение през интервали от 3 до 4 дни е по-ефикасно и със значителна антитуморна активност срещу широк спектър от миши тумори.

Механизъм на действие:

Клетъчен метаболизъм и механизъм на действие: Gemcitabine (dFdC), който е пирамидин антимерит, се метаболизира вътреклетъчно от нуклеозид кинази до активен дифосфат (dFdCDP) и трифосфат (dFdCTP) нуклеозиди. Цитотоксичната активност на gemcitabine се дължи на инхибиране на ДНК синтезата от две действия на dFdCDP и dFdCTP. Първо dFdCDP потиска рибонуклеотид редуктазата, която единствено е отговорна за катализиране на реакциите, които генерират деоксинуклеозид трифосфати за ДНК синтеза. Потискането на този ензим от dFdCDP води до намаляване концентрациите на деоксинуклеозидите изобщо и по-специално този на dCTP. Второ, dFdCTP се конкурира с dCTP за инкорпориране в ДНК (самопотенциране).

По същия начин, едно малко количество 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 допълване става пълно инхибиране на по-нататъшната ДНК синтеза (прикрито прекратяване на веригата). След инкорпорирането в ДНК, gemcitabine индуцира програмираната клетъчна смърт – един процес познат като апоптоза.

Рак на пикочния мехур

Рандомизирано фаза III проучване с 405 пациенти с напреднал или метастатичен преходноклетъчен карцином на уротелиума не показва различия между двете групи на



лечение – gemcitabine/cisplatin и methotrexate/vinblastine/adriamycin/cisplatin (MVAC) по отношение на средната преживяемост (12.8 и 14.8 месеца съответно, $p=0.547$), време до прогресиране на заболяването (7.4 и 7.6 месеца съответно, $p=0.842$) и клиничен отговор (49.4% и 45.7% съответно, $p=0.512$). Комбинацията от gemcitabine и cisplatin показва по-добър профил на токсичност от MVAC.

Рак на панкреаса

В едно рандомизирано фаза III проучване със 126 пациенти с напреднал или метастатичен рак на панкреаса, gemcitabine показва статистически значим по-добър клиничен отговор, отколкото 5-fluorouracil (23.8% и 4.8% съответно, $p=0.0022$). Освен това, при пациенти, лекувани с gemcitabine, се наблюдава статистически значимо удължаване на времето до прогресиране на заболяването от 0.9 до 2.3 месеца (log-rank $p<0.0002$) и статистически значимо удължаване на средната преживяемост от 4.4 до 5.7 месеца (log-rank $p<0.0024$) в сравнение с пациенти лекувани с 5-fluorouracil.

Недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC)

В едно рандомизирано фаза III проучване с 522 пациенти с неоперабилен, локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб, gemcitabine в комбинация с cisplatin показва статистически значим по-добър клиничен отговор, отколкото cisplatin самостоятелно (съответно 31.0% и 12.0%, $p<0.0001$). При пациенти, лекувани с gemcitabine/cisplatin се наблюдава статистически значимо удължаване на времето до прогресиране на заболяването от 3.7 до 5.6 месеца (log-rank $p<0.0012$) и статистически значимо удължаване на средната преживяемост от 7.6 месеца на 9.1 месеца (log-rank $p<0.004$), в сравнение с пациентите, лекувани с цисплатин.

В друго рандомизирано фаза III проучване със 135 пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб в стадий IIIb или IV, комбинацията от gemcitabine и cisplatin показва статистически значим по-добър клиничен отговор отколкото комбинацията cisplatin и etoposide (40.6% и 21.2%, съответно, $p=0.025$). При пациентите, лекувани с gemcitabine/cisplatin се наблюдава статистически значимо удължаване на времето до прогресиране на заболяването от 4.3 до 6.9 месеца ($p=0.014$), в сравнение с пациенти лекувани с etoposide/cisplatin.

И в двете проучвания е установено, че поносимостта е сходна в двете групи на лечение.

Овариален карцином

В едно рандомизирано фаза III проучване, 356 пациенти с напреднал епителиален овариален карцином, които са имали рецидив най-малко 6 месеца след приключване на терапия с платина, са били рандомизирани на терапия с gemcitabine и carboplatin (GCb), или carboplatin (Cb). При пациентите, лекувани с GCb се наблюдава статистически значимо удължаване на времето до прогресиране на заболяването от 5.8 до 8.6 месеца (log-rank $p=0.0038$) в сравнение с пациентите, лекувани с Cb. Различията в клиничния отговор от 47.2% в групата на GCb спрямо 30.9% в групата на Cb ($p=0.0016$) и средната преживяемост от 18 месеца (GCb) спрямо 17.3 (Cb) ($p=0.73$) е в полза на групата на GCb.



Рак на гърдата

В едно рандомизирано фаза III проучване на 529 пациенти с неоперабилен, локално рецидивиращ или метастатичен рак на гърдата с рецидив след адювантна/неoadювантна химиотерапия, gemcitabine в комбинация с paclitaxel показва статистически значимо удължаване на времето до документирания прогресивен рак на заболяването от 3.98 до 6.14 месеца (log-rank $p=0.0002$) при пациенти, лекувани с gemcitabine/paclitaxel, в сравнение с пациенти, лекувани с paclitaxel. След 377 смъртни случая, общата преживяемост е била 18.6 месеца спрямо 15.8 месеца (log rank $p=0.0489$, HR 0.82) при пациенти лекувани с gemcitabine/paclitaxel, в сравнение с пациентите лекувани с paclitaxel, а като цяло клиничният отговор е бил съответно 41% и 26.2% ($p=0.0002$).

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на gemcitabine е проучена при 353 пациенти в седем проучвания - 121 жени и 232 мъже на възраст от 29 до 79 години. От тези пациенти, приблизително 45% са с недребноклетъчен рак на белия дроб, а 39% са диагностицирани с рак на панкреаса. Следните фармакокинетични параметри са получени за дози от 500 до 2,592 mg/m², приложени като инфузия за период от 0.4 до 1.2 часа.

Пикови плазмени концентрации (получени 5 минути след края на инфузията): 3.2 до 45.5 µg/ml. Плазмените концентрации на основното съединение след прилагане на доза от 1,000 mg/m²/30 минути са по-големи от 5 µg/ml за около 30 минути след края на инфузията и по-големи от 0.4 µg/ml за още един час.

Разпределение

Обем на разпределение на централния 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.

При обема на периферния компартмент няма разлика между мъже и жени.

Свързване с плазмените протеини: незначително.

Полуживот: Варира от 42 до 94 минути, в зависимост от възрастта и пола. За препоръчваната дозова схема, елиминирането на gemcitabine трябва фактически да приключи в рамките на 5 до 11 часа от началото на инфузията. Gemcitabin не кумулира, ако се прилага веднъж седмично.

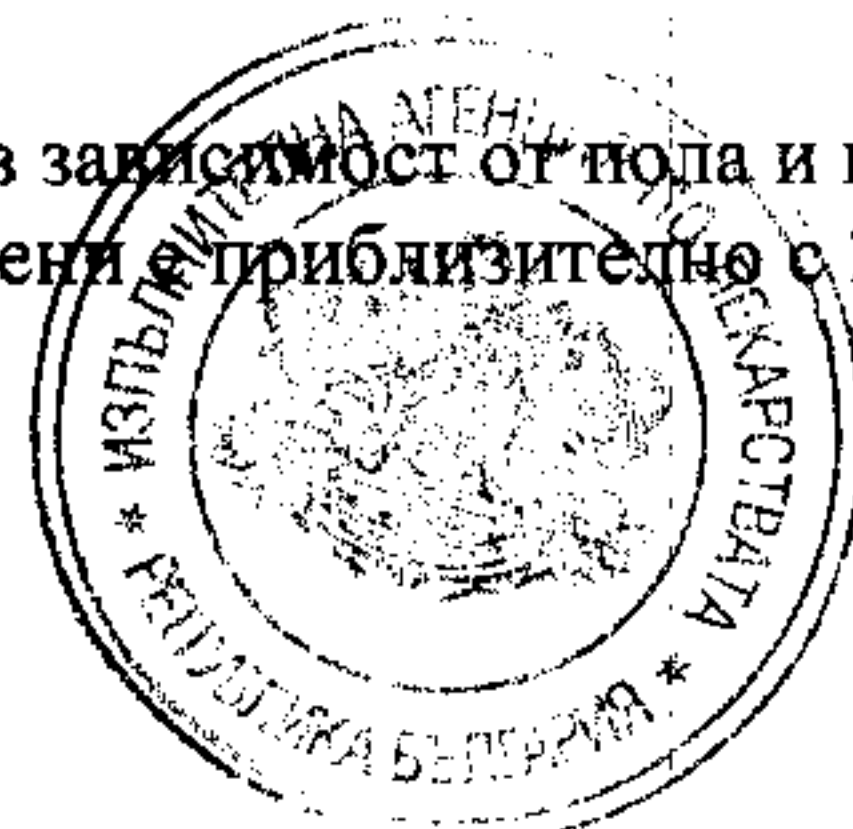
Метаболизъм

Gemcitabin бързо се метаболизира от цитидин деаминаза в черния дроб, бъбреците, кръвта и други тъкани.

Вътреклетъчният метаболизъм на gemcitabine произвежда gemcitabine моно-, ди- и трифосфати (dFdCMP, dFdCDP и dFdCTP), от които dFdCDP и dFdCTP се считат активни. Тези вътреклетъчни метаболити не се откриват в плазмата или урината. Основният метаболит 2'-деокси-2',2'-дифлуороуридин (dFdU) не е активен и се намира в плазмата и урината.

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 за жени е приблизително с 25% по-



нисък от стойностите за мъже. Макар и бърз, клирънсът както за мъже, така и за жени намалява с възрастта. За препоръчаната доза gemcitabine $1,000 \text{ mg/m}^2$ прилагана като 30-минутна инфузия, по-ниските клирънсови стойности за жени и мъже не налагат намаляване на дозата gemcitabine.

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

Бъбречен клирънс: $2-7 \text{ l/h/m}^2$.

През седмицата след приложение, 92 до 98% от приложената доза gemcitabine се излъчва 99% в урината, основно под формата на dFdU и 1% от дозата се екскретира във фекалите.

Фармакокинетика на dFdCTP

Този метаболит се намира в мононуклеарните клетки на периферната кръв и следващата информация се отнася до тези клетки.

Вътреклетъчните концентрации нарастват пропорционално на дозите 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 $5 \text{ }\mu\text{g/ml}$, нивата на dFdCTP не се повишават, което показва, че образуването в тези клетки е достигнало насищане.

Терминалният полуживот е 0.7-12 часа.

Фармакокинетика на dFdU

Пикови плазмени концентрации (3-15 минути след края на 30-минутната 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.

Трифазова плазмена концентрация срещу крива на времето, среден полуживот от терминална фаза: 65 часа /33-84 часа/.

Образуване на dFdU от първоначалното съединение: 91-98%

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

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

Разпределение в тъканите: екстензивно

Среден видим клирънс: 2.5 l/h/m^2 ($1-4 \text{ l/h/m}^2$).

Екскреция с урината: цялостна

Комбинирана терапия Gemcitabine и paclitaxel

Комбинираната терапия не променя фармакокинетиката на gemcitabine или paclitaxel.

Комбинирана терапия Gemcitabine и carboplatin

Когато се прилага в комбинация с carboplatin, фармакокинетиката на gemcitabine не се променя.

Бъбречно увреждане

Леката до умерена бъбречна недостатъчност (GFR от 30 ml/min до 80 ml/min) не оказва значителен ефект върху фармакокинетиката на gemcitabine.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучвания за период до 6 месеца с повтаряща се доза, са провеждани с мишки и кучета, като най-значителната находка е потискане на хемопоезата, което е обратимо.

Gemcitabine показва мутагенен потенциал в *in vitro* мутационен тест и в *in vivo* костномозъчен микронуклеарен тест. Не са провеждани дългосрочни проучвания с животни за оценка на карциногенен потенциал.

При репродуктивни изпитвания, gemcitabine води до обратима хипосперматогенеза при мъжки мишки. Промени в женския фертилитет не са наблюдавани.

Оценката на експериментални изпитвания с животни показва репродуктивна токсичност, например вродени дефекти, както и такива върху развитието на ембриона или плода, протичането на гестационния период, както и перинаталното и постнаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Помощни вещества

Манитол(E421)

Натриев ацетат трихидрат

Натриев хидроксид 1 N (за корекция на рН)

6.2. Физико-химични несъвместимости

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

6.3. Срок на годност

Сухо вещество в опаковка за продажба: 2 години

След разтваряне:

Химичната и физична стабилност е доказана при 25°C за 24 часа.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, срокът и условията на съхранение преди употреба са отговорност на ползвателя.

Разтвореният gemcitabine не трябва да се съхранява в хладилник, тъй като това ще доведе до образуване на преципитати.

6.4. Специални условия за съхранение

Да не се съхранява в хладилник; да не се замразява.

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

6.5. Данни за опаковката

200 mg прах в 10 ml стъклени флакони от безцветно стъкло (тип I) с гумена запушалка от бромобутил с алуминиев обкат и сива полипропиленова запушалка. Флаконът може да бъде със или без защитно пластмасово покритие.



1 g прах в 50 ml стъклени флакони от безцветно стъкло (тип I) с гумена запушалка от бромобутил с алуминиев обкат и сива полипропиленова запушалка. Флаконът може да бъде със или без защитно пластмасово покритие.

Вид опаковки

Един флакон съдържащ 200 mg gemcitabine.

Един флакон съдържащ 1 g gemcitabine.

Не всички опаковки могат да се предлагат за продажба.

6.6. Препоръки при употреба

Манипулиране:

Трябва да се използват стандартни предпазни мерки при разтваряне и изхвърляне на цитостатици. Приготвянето на инжекционни разтвори за инфузия трябва да се извършва в безопасен бокс и да се използват предпазни престилки и ръкавици. Ако няма безопасен бокс, персоналет трябва да разполага с маски и защитни очила.

Ако продуктът влезе в контакт с очите, може да настъпи остро възпаление. В такъв случай очите трябва незабавно да се измият грижливо с вода. Ако дразненето продължава, консултирайте се с лекар. Ако разтворът попадне върху кожата, засегнатото място трябва грижливо да се измие с вода.

Инструкции за разтваряне (и евентуално по-нататъшно разреждане):

Единственият разтворител, одобрен за разтваряне на gemcitabine стерилен прах е натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%) разтвор за инжекции (без консервант). Поради съображения за разтворимост, максималната концентрация на gemcitabine трябва да бъде 40 mg/ml. Разтварянето при концентрации над 40 mg/ml може да доведе до непълно разтваряне и трябва да се избягва.

1. Използвайте асептични техники при приготвяне на разтвора и по-нататъшното разреждане на gemcitabine за приложение с интравенозна инфузия.
2. За разтваряне на продукта, 5 ml стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%) разтвор за инжекции, без консервант, се прибавя към флакон 200 mg или 25 ml стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0.9 %) разтвор за инжекции без консервант – към флакон от 1 g. Общият обем след разтваряне е 5.26 ml (200 mg флакон) или 26.3 ml (1000 mg флакон), съответно. Това дава крайна концентрация на gemcitabine 38 mg/ml, което обяснява обема на изместване на лиофилизирания прах. След това се разклаща, за да се разтвори. Възможно е и по-нататъшно разтваряне със стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%) физиологичен разтвор без консервант. Готовият разтвор е бистър, безцветен до светло жълт.

3. Парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за наличие на частици и промяна в цвета. Ако се открият частици, разтворът не трябва да се използва.

Изхвърлянето на отпадни материали трябва да става съобразно местните разпоредби за изхвърляне на вредни отпадъци.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76-78
220 Hafnarfjordur
Исландия

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Октомври 2008

