

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20120379
Разрешение №	67833 14-02-2025
СС/МА/МР -	
Срок на действие №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гемцитабин Акорд 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Gemcitabine Accord 100 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа гемцитабинов хидрохлорид (*gemcitabine hydrochloride*), еквивалентен на 100 mg гемцитабин (*gemcitabine*).

Всеки флакон от 2 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа гемцитабинов хидрохлорид (*gemcitabine hydrochloride*), еквивалентен на 200 mg гемцитабин (*gemcitabine*).

Всеки флакон от 10 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа гемцитабинов хидрохлорид (*gemcitabine hydrochloride*), еквивалентен на 1000 mg гемцитабин (*gemcitabine*).

Всеки флакон от 15 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа гемцитабинов хидрохлорид (*gemcitabine hydrochloride*), еквивалентен на 1500 mg гемцитабин (*gemcitabine*).

Всеки флакон от 20 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа гемцитабинов хидрохлорид (*gemcitabine hydrochloride*), еквивалентен на 2000 mg гемцитабин (*gemcitabine*).

Помощни вещества с известно действие:

Натрий 9,192 mg/ml (0,4 mmol/ml)

Етанол, безводен 440 mg/ml (44 % w/v)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър, безцветен до бледожълт разтвор. pH в диапазона от приблизително 6,0 до 7,5 и осмоларитет в диапазона от приблизително 270 до 330 mOsmol/L след разреждане с 0,9% разтвор на натриев хлорид до концентрация от 0,1 mg/ml.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

Гемцитабин, в комбинация с цисплатин, е показан като първа линия на лечение на пациенти с локално авансирал или метастазирал недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК). Монотерапия с гемцитабин може да се има предвид при пациенти в старческа възраст или при тези с увредено общо състояние (функционален статус 2).



Гемцитабин е показан за лечение на пациенти с локално авансирал или метастазирал епителиален карцином на яйчниците, в комбинация с карбоплатин, при пациенти с рецидивиращо заболяване 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 рецидивирал или метастазирал карцином на млечната жлеза, който е рецидивирал след адювантна/неoadювантна химиотерапия. Предшестващата химиотерапия трябва да включва антрациклини, освен ако това не е било клинично противопоказано.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Гемцитабин трябва да се предписва само от лекар, квалифициран в прилагането на противотуморна химиотерапия.

Препоръчителна дозировка:

Карцином на пикочния мехур

Комбинирана употреба

Препоръчваната доза за гемцитабин е 1000 mg/m^2 , приложена като 30-минутна интравенозна инфузия. Тази доза трябва да се приложи на Ден 1-ви, 8-ми и 15-ти от всеки 28-дневен цикъл в комбинация с цисплатин. Цисплатин се прилага в препоръчвана доза от 70 mg/m^2 на Ден 1 след гемцитабин или на Ден 2 от всеки 28-дневен цикъл. Този 4-седмичен цикъл след това се повтаря. Може да се приложи намаляване на дозата при всеки цикъл или в рамките на един цикъл, основавайки се на степента на токсичност, изпитана от пациента.

Карцином на панкреаса

Препоръчваната доза за гемцитабин е 1000 mg/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 включват инжекции един път седмично за 3 последователни седмици, последвано от една седмица почивка. Може да се приложи намаляване на дозата при всеки цикъл или в рамките на един цикъл, основавайки се на степента на токсичност, изпитана от пациента.

Недребноклетъчен белодробен карцином

Монотерапия

Препоръчваната доза гемцитабин е 1000 mg/m^2 , приложена като 30-минутна инфузия. Приложението трябва да се повтаря веднъж седмично в продължение на 3 седмици, последвани от една седмица почивка. Този четириседмичен цикъл след това се повтаря. Може да се приложи намаляване на дозата при всеки цикъл или в рамките на един цикъл, основавайки се на степента на токсичност, изпитана от пациента.

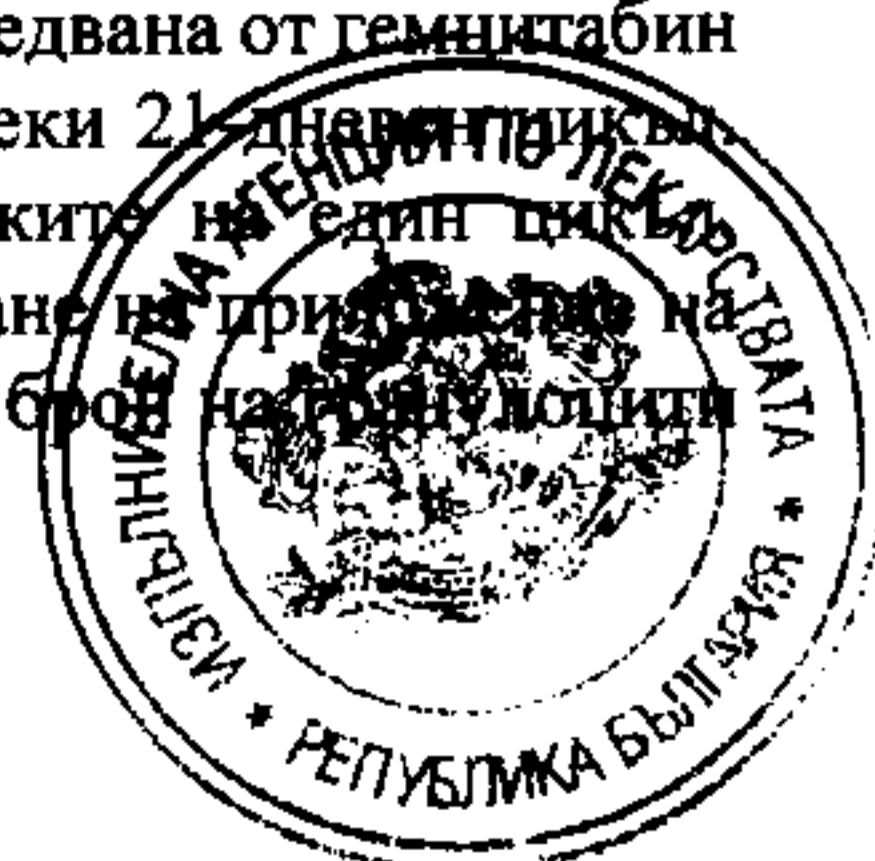
Комбинирана употреба

Препоръчваната доза гемцитабин е 1250 mg/m^2 телесна повърхност, приложен като 30-минутна интравенозна инфузия на Дни 1-ви и 8-ми от лечебния цикъл (цикъл от 21 дни). Може да се приложи намаляване на дозата при всеки цикъл или в рамките на един цикъл, основавайки се на степента на токсичност, изпитана от пациента. Цисплатин се използва в дози между $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$ веднъж на всеки 3 седмици.

Карцином на млечната жлеза

Комбинирана употреба

При употреба на гемцитабин в комбинация с паклитаксел, се препоръчва паклитаксел (175 mg/m^2) да се прилага на Ден 1-ви в продължение на 3 часа като интравенозна инфузия, последвана от гемцитабин (1250 mg/m^2) като 30-минутна интравенозна инфузия на 1-ви и 8-ми ден от всеки 21-дневен цикъл. Може да се има предвид намаляване на дозата при всеки цикъл или в рамките на един цикъл, основавайки се на степента на токсичност, изпитана от пациента. Преди започване на прилагането на гемцитабин в комбинация с паклитаксел, пациентите трябва да имат абсолютен брой на тромбоцитите не по-нисък от $1500 \times 10^6/l$.



Карцином на яйчника

Комбинирана употреба

Препоръчителната доза гемцитабин, в комбинация с карбоплатин, е гемцитабин 1000 mg/m² като 30-минутна интравенозна инфузия приложен на Ден 1-ви и 8-ми от всеки 21-дневен цикъл. Карбоплатин трябва да се приложи след гемцитабин на Ден 1-ви в доза, която позволява да се достигне прицелна площ под кривата (AUC) 4,0 mg/ml•min. Може да се приложи намаляване на дозата при всеки цикъл или в рамките на един цикъл, основавайки се на степента на токсичност, изпитана от пациента.

Мониториране на токсичността и промяна на дозата поради токсичност

Промяна на дозата поради нехематологична токсичност

Трябва да се правят периодични физикални прегледи и контроли на бъбречната и чернодробна функция, за да се открива нехематологична токсичност.

Гемцитабин 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 440 mg безводен етанол на ml концентрат. Това трябва да се вземе под внимание при високо-рискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия (вж. също точка 4.4).

Може да се приложи намаляване на дозата при всеки цикъл или в рамките на един цикъл, основавайки се на степента на токсичност, изпитана от пациента. По принцип, в случай на тежка (степен 3 или 4) нехематологична токсичност, с изключение на гадене/повръщане, дозата на гемцитабин трябва да се намали или лечението трябва да се спре, в зависимост от преценката на лекуващия лекар. Лечението трябва да се отложи, съобразно становището на лекуващия лекар, до изчезване на проявите на токсичност.

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 изследва преди прилагане на всяка доза за брой на тромбоцитите и гранулоцитите. Пациентите трябва да имат абсолютен брой на гранулоцити не по-нисък от 1 500 (x 10⁶/l) и брой на тромбоцити от 100 000 (x 10⁶/l) преди започване на цикъла.

В рамките на цикъла

Промени на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла трябва да се извършват съгласно таблиците по-долу:

Корекция на дозата на гемцитабин в рамките на един цикъл за карцином на пикочния мехур, НДКБК и карцином на панкреаса, прилаган като монотерапия или в комбинация с цисплатин.			
Абсолютен брой на гранулоцити (x 10 ⁶ /l)		Брой на тромбоцити (x 10 ⁶ /l)	Процент от стандартната доза на гемцитабин (%)
> 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 трябва да се прилага в рамките на цикъла преди абсолютният брой на гранулоцитите да достигне най-малко 500 (x10⁶/l) и броят на тромбоцитите да достигне най-малко 50 000 (x10⁶/l).

Промяна на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла при карцином на млечната жлеза, даван в комбинация с паклитаксел			
Абсолютен брой на гранулоцити (x 10 ⁶ /l)		Брой на тромбоцити (x 10 ⁶ /l)	Процент от стандартната доза на гемцитабин (%)
≥ 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 трябва да се прилага в рамките на цикъла. Лечение се започва на ден 1 от следващия цикъл щом като абсолютният брой на гранулоцитите достигне поне $1\,500 (x10^6/l)$ и броят на тромбоцитите достигне $100\,000 (x\,10^6/l)$.

Промяна на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла при карцином на яйчника, даван в комбинация с карбоплатин			
Абсолютен брой на гранулоцити($x\,10^6/l$)		Брой на тромбоцити($x\,10^6/l$)	Процент от стандартната доза на гемцитабин (%)
> 1 500	и	$\geq 100\,000$	100
1 000-1 500	или	75 000-100 000	50
<1 000	или	< 75 000	Пропускане на доза*

*Пропуснатото лечение не трябва да се прилага в рамките на цикъла. Лечение се започва на ден 1 от следващия цикъл щом като абсолютният брой на гранулоцитите достигне поне $1\,500 (x10^6/l)$ и броят на тромбоцитите достигне $100\,000 (x\,10^6/l)$.

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 $< 500 x\,10^6/l$ за повече от 5 дни
- Абсолютен брой на гранулоцитите $< 100 x\,10^6/l$ за повече от 3 дни
- Фебрилна неутропения
- Тромбоцити $< 25\,000 x\,10^6/l$
- Отлагане на цикъла с повече от една седмица поради токсичност

Начин на приложение

Гемцитабин 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 разреждането, вижте точка 6.6.

Специални популации:

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

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

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 недостатъчни данни за безопасност и ефикасност.

Концентрацията (100 mg/ml) трябва да бъде разредена, в противен случай може да възникне животозастрашаващо предозиране.

Гемцитабин концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежи. Общото количество гемцитабин



концентрат за инфузионен разтвор, необходимо за всеки отделен пациент, трябва да се разрежда със стерил разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) до крайна концентрация от 0,1 до 9 mg/ml. (вж. точка 6.6 за инструкциите за разреждане).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, посочени в точка 6.1.
- Кърмене (вижте точка 4.6).
-

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Гемцитабин концентрат за инфузионен разтвор изисква подходящо разреждане преди употреба. Концентрацията на гемцитабин в Гемцитабин концентрат за инфузионен разтвор се различава от други гемцитабинови продукти (вж. точка 6.6 за допълнителни инструкции относно разреждането).

Концентрацията (100 mg/ml) трябва да бъде разредена за да не възникне животозастрашаващо предозиране.

Гемцитабин концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежда. Общото количество на гемцитабин концентрат за инфузионен разтвор, необходимо за всеки отделен пациент трябва да се разрежда със стерил разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) до крайна концентрация от 0,1 до 9 mg/ml. (вж. точка 6.6 за инструкциите за разреждане).

Доказано е, че удължаването на времето за инфузия и по-голямата на честотата на прилагане водят до повишена токсичност.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални, са съобщени във връзка с лечението с гемцитабин. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат наблюдавани внимателно за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тези реакции, гемцитабин трябва да се прекрати незабавно.

Хематологична токсичност

Гемцитабин потиска костно-мозъчната функция, което се проявява чрез левкопения, тромбоцитопения и анемия.

Пациентите, получаващи гемцитабин, трябва да се мониторират 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 намаляване на дозата и рядко - до прекратяване на лечението.

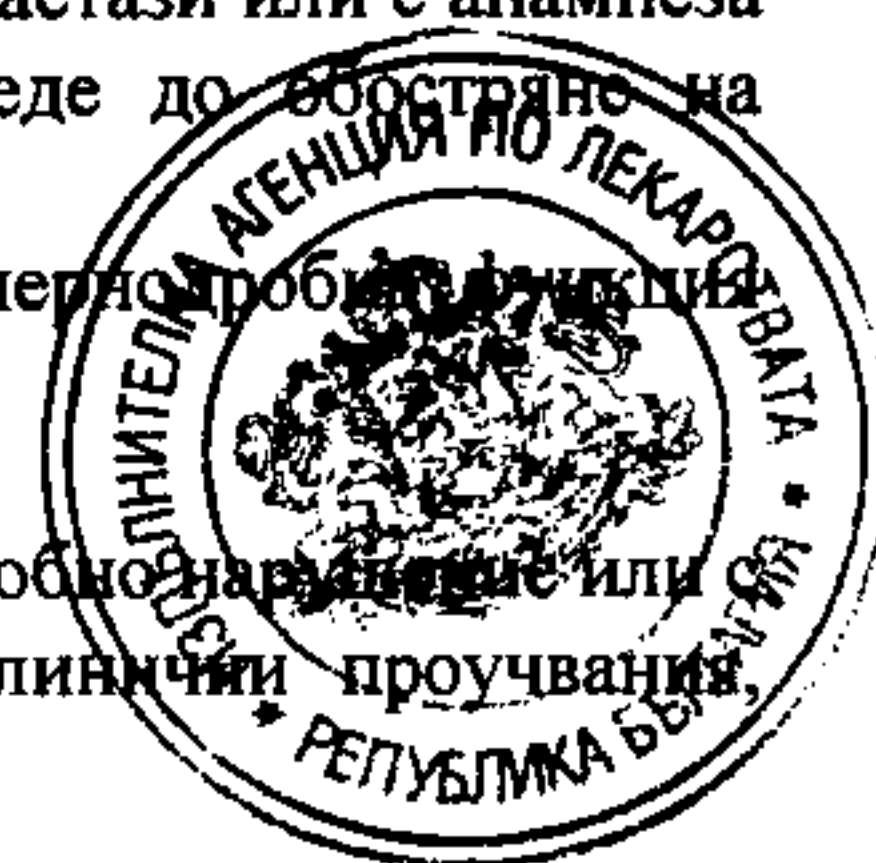
Периферната кръвна картина може да продължи да се влошава след спиране на приложението на гемцитабин. При пациенти с понижена костно-мозъчна функция, лечението трябва да започне внимателно. Както при други видове цитотоксично лечение, рискът от кумулативна костно-мозъчна супресия трябва да се има предвид,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

Чернодробно и бъбречно нарушение

Приложението на гемцитабин при пациенти с вече развили се чернодробни метастази или с анамнеза за прекаран хепатит, алкохолизъм или чернодробна цироза, може да доведе до ~~влошаване~~ ^{обостряне} на съпътстващо чернодробно нарушение.

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

Гемцитабин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно ~~нарушение~~ ^{нарушение} или с увредена бъбречна функция, тъй като няма достатъчно информация от клинични проучвания.



позволяваща определени препоръки за дозиране при тази група пациенти (вижте точка 4.2).

Съпътстваща лъчетерапия

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

Живи ваксини

Ваксината срещу жълта треска и други живи атенюирани ваксини не се препоръчват при пациенти, лекувани с гемцитабин (вижте точка 4.5).

Сърдечносъдови заболявания

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

Синдром на нарушена капилярна пропускливост (CLS)

Синдромът на нарушена капилярна пропускливост е бил съобщаван при пациенти, приемащи гемцитабин самостоятелно или в комбинация с други химиотерапевтични агенти (вж. точка 4.8). Състоянието обикновено е лечимо, когато е разпознато на ранен етап и е адекватно контролирано, но са съобщавани и случаи с фатален изход. Състоянието включва системен капилярен хиперпермеабилитет, при който течност и протеини от интраваскуларното пространство се просмукват в интерстициума. Клиничните симптоми включват генерализиран оток, наддаване на тегло, хипоалбуминемия, тежка хипотония, остро бъбречно увреждане и пулмонарен оток. Ако се развие синдром на нарушена капилярна пропускливост, е необходимо лечението с гемцитабин да бъде спряно и да се приложат поддържащи мерки. Синдромът на нарушена капилярна пропускливост може да възникне в по-късните цикли и в литературните данни се свързва с респираторен дистрес синдром при възрастни.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

Съобщава се за синдром на постериорната обратима енцефалопатия (PRES) с потенциално тежки последици при пациенти, приемащи гемцитабин самостоятелно или в комбинация с други химиотерапевтици. При повечето пациенти на лечение с гемцитабин, преживели PRES, се съобщават остра хипертония и гърчове, но могат да има изява и на други симптоми като главоболие, летаргия, обърканост и слепота. Диагнозата се потвърждава оптимално чрез ядрено-магнитен резонанс (MRI). С подходящи поддържащи мерки обикновено е обратим. Ако по време на лечението с гемцитабин се развие PRES, то трябва да бъде спряно дефинитивно и да се приложат поддържащи мерки, включително контрол на кръвното налягане и антиепилептична терапия.

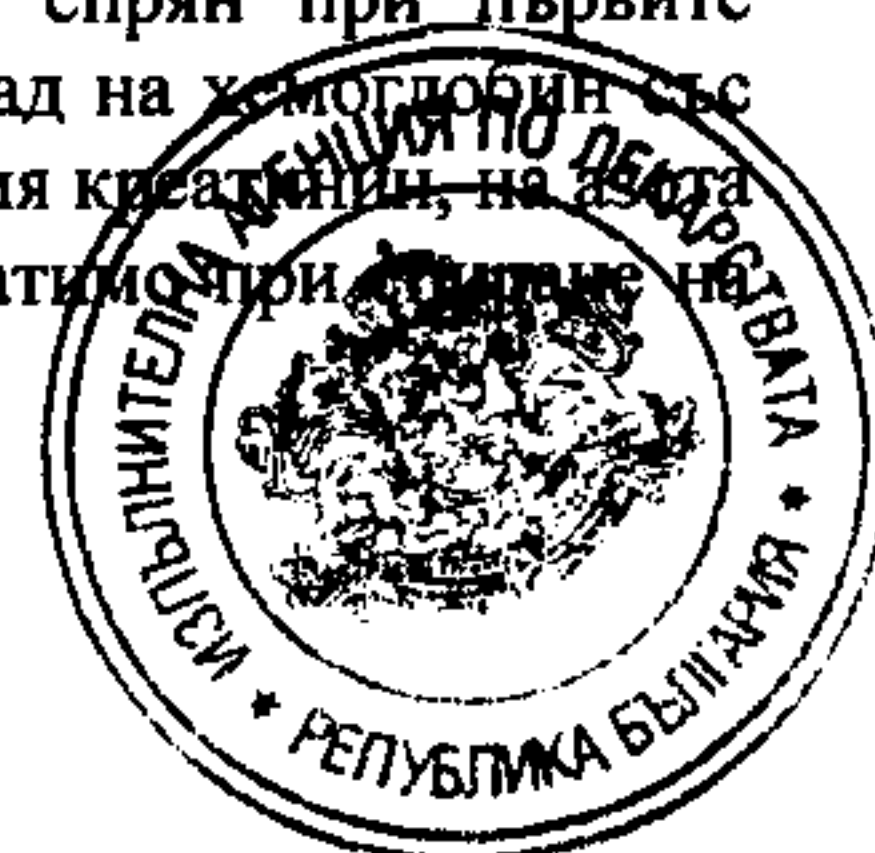
Белодробна токсичност

Във връзка с терапията с гемцитабин са съобщавани белодробни нежелани реакции, понякога тежки (като белодробен оток, интерстициален пневмонит или респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS)). Ако се развият такива реакции, трябва да се обмисли преустановяване на лечението с гемцитабин. Ранното приложение на мерки за поддържащо лечение може подпомогне за подобряване на състоянието.

Бъбречна токсичност

Хемолитично-уремичен синдром

Рядко (постмаркетингови данни) се съобщава за клинични находки, съответстващи на хемолитичен уремичен синдром (ХУС) при пациенти, на които се прилага гемцитабин (вж. точка 4.8). ХУС е потенциално животозастрашаващо заболяване. Гемцитабин трябва да бъде спрян при първите признаци на микроангиопатична хемолитична анемия, като например, бърз спад на хемоглобин със съпътстваща тромбоцитопения, повишаване на серумния билирубин, на серумния креатинин, на азота в кръвната урея или на ЛДХ. Бъбречното нарушение може да се окаже необратимо при липса на лечение 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 3 месеца след лечението и да потърсят допълнителна консултация относно криоконсервиране на сперма преди започване на лечението, поради риска от безплодие, свързано с лечението с гемцитабин (вижте точка 4.6).

Натрий

Гемцитабин Акорд 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 206 mg (9,0 mmol) от натрий за максимална дневна доза (2250 mg). Това трябва да се има в предвид от пациентите, които са на диета с контролиран прием на натрий.

Етанол

Гемцитабин Акорд 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 440 mg безводен етанол на ml концентрат. Това може да бъде вредно при пациенти, страдащи от алкохолизъм и това трябва да се вземе под внимание и при високо-рискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия. Трябва да се обсъдят възможните ефекти върху централната нервна система и други ефекти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Лъчелечение

Съпътстващото приложение (прилагано едновременно или в рамките на интервал $\leq$ от 7 дни) - токсичността, свързана с това мултимодално лечение зависи от множество 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 доказват, че гемцитабин има радиосензитивно действие. При едно клинично проучване на пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином, където гемцитабин в доза 1 000 mg/m² е прилаган съпътстващо с палиативна терапия на гръдния кош в продължение на до 6 последователни седмици, с, е наблюдавана сигнификантна токсичност под формата на тежък и потенциално животозастрашаващ мукозит, включително езофагит, а пневмонит е наблюдаван особено при пациенти, получаващи големи обеми лъчелечение [средни облъчвани обеми 4 795 cm³]. Последващи проучвания допускат, че е възможно прилагане на гемцитабин в по-малки дози в комбинация с лъчелечение с предсказуема токсичност, какъвто е случаят при едно проучване фаза II при недребноклетъчен белодробен карцином, в което радиационни дози на гръдния кош 66 Gy са прилагани едновременно с гемцитабин (600 mg/m², четири пъти) и цисплатин (80 mg/m², двукратно) в продължение на 6 седмици. Оптималният режим за безопасно приложение на гемцитабин с терапевтични дози радиотерапия засега все още не е определен при всички видове тумори.

Неедновременно (прилаган с интервал $>$ от 7 дни) - анализът на данните не показва повишаване на токсичността, когато гемцитабин е прилаган повече от 7 дни преди или след радиотерапия, освен късни токсични прояви след облъчване (radiation recall). Данните предполагат, че гемцитабин може да бъде започнат след възстановяване от остри ефекти от радиационна терапия или поне 1 седмица след облъчването.

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

Други

Ваксината срещу жълта треска и други живи атенюирани ваксини не се препоръчват, поради риска от потенциално летално системно заболяване, особено при имunosупресирани пациенти.

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да промени ефектите на други лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Поради генотоксичния потенциал на гемцитабин (вж. точка 5.3), жените в детеродна възраст трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението с гемцитабин и 6 месеца след прекратяване на лечението.

Мъжете трябва да бъдат посъветвани да използват ефективни методи за контрацепция и да не зачеват дете по време на лечението с гемцитабин и през следващите 3 месеца след преустановяването му.

Бременност

Има недостатъчно данни за употребата на гемцитабин при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3). Основавайки се на резултатите от проучвания при животни и на механизма на действие на гемцитабин хидрохлорид, 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 незабавно да информират своя лекуващ лекар в случай на настъпване на бременност.

Кърмене

Неизвестно е дали гемцитабин преминава 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 3 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

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да повлияе върху способността за шофиране или работа с машини.

Ефектите върху способността за шофиране и работа с машини не са проучвани. Съобщава се обаче, че гемцитабин може да причини лека до средна сънливост, особено в комбинация с алкохол. Пациентите трябва да се съветват да не шофират или работят с машини, докато не се установи, че сънливостта не е преминала.

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 до 40% от пациентите (по-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). Дозо-лимитиращи нежелани реакции са намаляване на броя на тромбоцитите, левкоцитите и гранулоцитите (вижте точка 4.2).

Данни от клинични проучвания

Честотите са определяни както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (данните данни не може да бъде направена оценка).



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.

Системо-органен клас	Групиране по честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	<i>Много често</i> - Левкопения (Неутропения Степен 3 = 19,3 %; Степен 4 = 6 %). Миелосупресията е като цяло лека до умерена и основно засяга броя на гранулоцитите (вижте точки 4.2 и 4.4). - Тромбоцитопения - Анемия <i>Често</i> - Фебрилна неутропения <i>Много рядко</i> - Тромбоцитоза - Тромботична микроангиопатия.
Нарушения на имунната система	<i>Много рядко</i> Анафилактоидна реакция
Инфекции и инфестации	<i>Често</i> - Инфекции <i>С неизвестна честота</i> - Сепсис
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Често</i> Анорексия
Нарушения на нервната система	<i>Често</i> - Главоболие - Безсъние - Сънливост <i>Нечесто:</i> - Мозъчносъдов инцидент <i>Много рядко</i> - Синдром на обратима постериорна енцефалопатия (вижте точка 4.4).
Сърдечни нарушения	<i>Нечесто:</i> - Аритмии, главно надкамерни - Сърдечна недостатъчност <i>Рядко</i> - Инфаркт на миокарда
Съдови нарушения	<i>Рядко</i> - Клинични белези за периферен васкулит и Ендермеа - Хипотония



Системо-органен клас	Групиране по честота
	<i>Много редки</i> • Синдром на нарушената капилярна пропускливост (вижте точка 4.4).
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<i>Много често</i> • Диспнея – обикновено лека и бързо отзвучава без лечение <i>Често</i> • Кашлица • Ринит <i>Нечесто:</i> • Интерстициален пневмонит (вижте точка 4.4) • Бронхоспазъм – обикновено лек и транзитoren, но може да е необходимо парентерално лечение <i>Редки</i> • Белодробен оток • Респираторен дистрес синдром при възрастни (вижте точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	<i>Много често</i> • Повръщане • Гадене <i>Често</i> • Диария • Стоматит и улцерации в устата • Констипация <i>Много редки</i> • Ишемичен колит
Хепатобилиарни нарушения	<i>Много често</i> • Повишаване на нивата на чернодробните трансаминази (AST и ALT) и алкалните фосфатази <i>Често</i> • Повишен билирубин <i>Нечесто:</i> • Сериозна хепатотоксичност, включително чернодробна недостатъчност и смърт <i>Редки</i> • Повишени нива на гама-глутамил трансфераза (GGT)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Много често</i> • Алергичен кожен обрив, често придружен с сърбеж • Алопеция <i>Често</i>



Системо-органен клас	Групиране по честота
	• Пруритус • Изпотяване <i>Редки</i> • Тежки кожни реакции, включително лющене и булозни кожни ерупции • Улцерация • Образуване на мехури и рани • Белене на кожата <i>Много редки</i> • Синдром на Лайл • Синдром на Стивънс-Джонсън <i>С неизвестна честота</i> • Псевдоцелулит • Остра генерализирана екзантематозна пустулоза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<i>Чести</i> • Болка в гърба • Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<i>Много чести</i> • Хематурия • Лека протеинурия <i>Нечести:</i> • Бъбречна недостатъчност (вижте точка 4.4) • Хемолитично-уремичен синдром (вижте точка 4.4)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Много чести</i> • Грипоподобни симптоми - най-честите симптоми са температура, главоболие, втрисане, миалгия, астения и анорексия. Кашлица, ринит, неразположение, изпотяване и проблеми със съня също са съобщавани. • Оток/периферен оток - включително оток на лицето. Отокът обикновено е обратим след спиране на лечението <i>Чести</i> • Повишена температура • Астения • Втрисане <i>Редки</i> • Реакции на мястото на инжектиране - главно леки по характер.
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	<i>Редки</i> • Радиационна токсичност (вижте точка 4.4) • Късни токсични прояви след облъчване (recall)



Комбинирана употреба при карцином на млечната жлеза

Честотата на хематологична токсичност от степен 3 и 4, включително неутропения, нараства, когато гемцитабин се прилага 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 най-често, когато гемцитабин се прилага в комбинация с паклитаксел. Умората, която не е свързана с анемия, като цяло отзвучава след първия цикъл.

Степен 3 и 4 нежелани реакции Паклитаксел срещу гемцитабин плюс паклитаксел				
	Брой (%) пациенти			
	Рамо на паклитаксел (N=259)		Гемцитабин плюс рамо на 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)	1 (0,4)
Сензорна невропатия	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Степен 4 неутропения продължаваща над 7 дни, е съобщена при 12,6% % от пациентите, включени в комбинираното рамо гемцитабин-паклитаксел и при 5,0 % от пациентите, включени в рамото на паклитаксел.

Комбинирана употреба при карцином на тикочния мехур

Степен 3 и 4 нежелани реакции МВДЦ (MVAC) срещу гемцитабин плюс цисплатин				
	Брой (%) пациенти			
	Рамо на МВДЦ (MVAC) (метотрексат, винбластин, доксорубидин и цисплатин(N=196)		Гемцитабин плюс рамо на 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)	
Диария	15 (8)	1 (1)	6 (3)	
Инфекция	19 (10)	10 (5)	4 (2)	



Степен 3 и 4 нежелани реакции МВДЦ (MVAC) срещу гемцитабин плюс цисплатин				
	Брой (%) пациенти			
	Рамо на МВДЦ (MVAC) (метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин(N=196)		Гемцитабин плюс рамо на цисплатин (N=200)	
	Степен 3	Степен 4	Степен 3	Степен 4
Стоматит	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Комбинирана употреба при карцином на яйчника

Степен 3 и 4 нежелани реакции Карбоплатин срещу гемцитабин плюс карбоплатин				
	Брой (%) пациенти			
	Рамо на карбоплатин (N=174)		Гемцитабин плюс рамо на цисплатин (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 (0)	1 (0,6)

Сензорната невропатия е също най-често съобщавано в комбинираното рамо, отколкото при карбоплатин, приложен самостоятелно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране



Няма известен антидот на предозиране с гемцитабин хидрохлорид. Дози до 5700 mg/m² са прилагани като 30- минутни i.v. инфузии на всеки две седмици с клинично допустима токсичност. В случай на подозирано предозиране, пациентът трябва да бъде подложен на проследяване, включително подходящи кръвни и да получи поддържаща терапия, ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични агенти, пиримидинови аналози.

ATC код: L01BC05

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. *In vitro*, цитотоксичният ефект на гемцитабин зависи както от концентрацията, така и от времето.

Антитуморна активност в преклинични 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

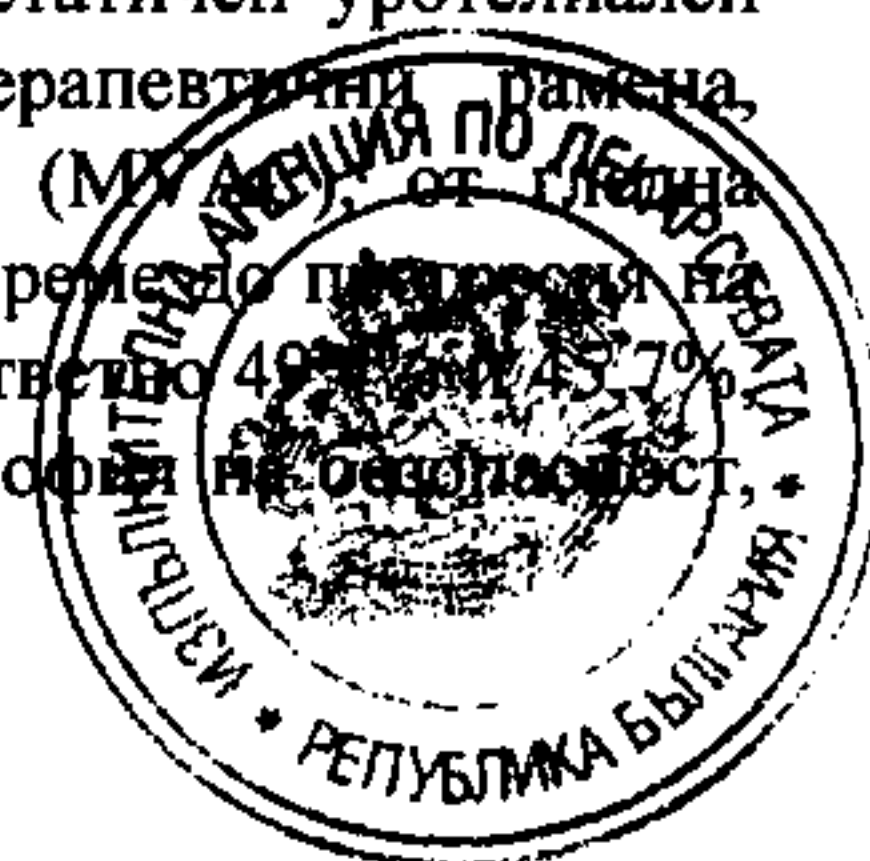
Клетъчен метаболизъм и механизми на действие: Гемцитабин (dFdC), който е пиримидинов антиметаболит, се метаболизира вътреклетъчно от нуклеозид киназата до активни дифосфат (dFdCDP) и трифосфат (dFdCTP) нуклеозиди. Цитотоксичният ефект на гемцитабин се дължи на инхибиране на ДНК синтеза посредством два 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 полимеразата 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 49,3% 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 значимо по-висока степен на клиничев отговор, отколкото 5-флуороурацил (съответно 23,8% и 4,8%, $p=0,0022$). Наблюдавано е също статистически значимо повишение на времето до прогресия от 0,9 до 2,3 месеца ($\log\text{-rank } p<0,0002$) и статистически значимо увеличение на медианата на преживяемост от 4,4 до 5,7 месеца ($\log\text{-rank } p<0,0024$) 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 недребноклетъчен белодробен карцином (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 ($\log\text{-rank } p<0,0012$) и статистически значимо удължаване на медианата на преживяемост от 7,6 месеца до 9,1 месеца ($\log\text{-rank } p<0,004$) при пациенти, лекувани с /гемцитабин/цисплатин в сравнение с пациенти, лекувани с цисплатин. В друго рандомизирано проучване фаза III при 135 пациенти с НДКБК стадий IIIB или IV, комбинация на гемцитабин и цисплатин сочи статистически сигнификантна 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/цисплатин в сравнение с пациенти, лекувани с етопозид/цисплатин. В двете проучвания е установено, че поносимостта е подобна при двете рамена на лечение. И в двете проучвания се наблюдава подобна поносимост в двете терапевтични рамена.

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 повишение на времето до прогресия на заболяването от 5,8 до 8,6 месеца ($\log\text{-rank } p=0,0038$) 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 в медианата на преживяемост, която е била 18 месеца (GCb) срещу 17,3 (Cb) ($p=0,73$) са в полза на GCb рамото.

Карцином на млечната жлеза

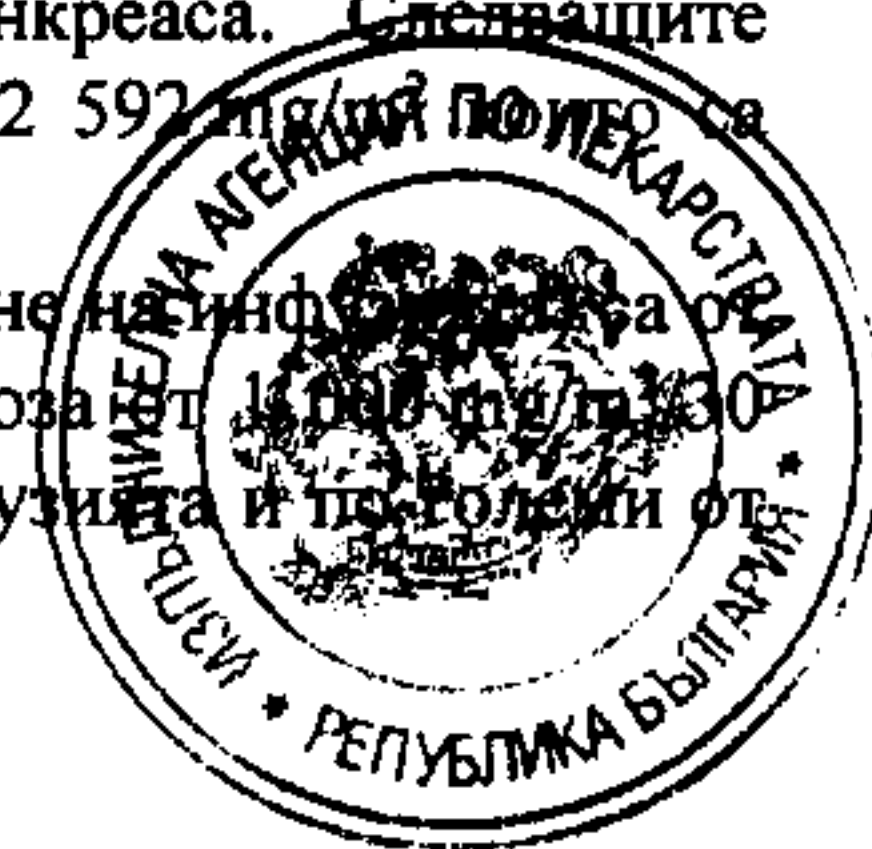
В рандомизирано проучване фаза III при 529 пациенти с иноперабилен, локално рецидивен или метастатичен карцином на гърдата, с рецидив след адювантна/неoadювантна химиотерапия, гемцитабин в комбинация с паклитаксел сочи статистически значимо повишение на времето до документирана прогресия на заболяването от 3,98 до 6,14 месеца ($\log\text{-rank } p=0,0002$) 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 ($\log\text{-rank } p=0,0489$, 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

Абсорбция

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/m², които са инфузирани от 0,4 до 1,2 часа.

Пиковите плазмени концентрации (получени в рамките на 5 минути след спиране на инфузията) са от 3,2 до 45,5 µg/ml. Плазмените концентрации на основното съединение след доза от 1 000 mg/m² 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 $12,4 \text{ l/m}^2$ при жени и $17,5 \text{ l/m}^2$ при мъже (вариабилността между индивидите е 91,9 %).

Обемът на разпределение в периферния компартимент е $47,4 \text{ l/m}^2$. Обемът на периферния компартимент не зависи от пола.

Свързването с плазмените протеини се счита за незначително.

Полуживот: Това 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.

Биотрансформация

Гемцитабин се метаболизира бързо от цитидин дезаминазата 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'-дезоксидифлуороуридин (dFdU), е неактивен и се открива в плазмата и урината.

Елиминиране

Системният клирънс е между $29,2 \text{ l/hr/m}^2$ и $92,2 \text{ l/hr/m}^2$ 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 1000 mg/m^2 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 от 2 до 7 l/hr/m^2 .

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

Фармакокинетика на dFdCTP

Този метаболит може да бъде намерен в циркулиращи полиморфомононуклеарните клетки на периферната кръв и следната информация се отнася за тези клетки. Вътреклетъчните концентрации нарастват в съответствие с дозите гемцитабин от $35\text{--}350 \text{ mg/m}^2/30$ минути, които дават концентрации в стационарно състояние от 0,4 до $5 \mu\text{g/ml}$. При плазмени концентрации на гемцитабин над $5 \mu\text{g/ml}$, нивата на dFdCTP не нарастват, което предполага, че образуването му в тези клетки е достигнало насищане.

Терминален полуживот: от 0,7 до 12 часа.

Фармакокинетика на dFdU

Пиковите плазмени концентрации (3-15 минути след края на 30-минутна инфузия, 1000 mg/m^2) са $28\text{--}52 \mu\text{g/ml}$. Най-ниска концентрация след еднократно прилагане на седмица: $0,07\text{--}1,12 \mu\text{g/ml}$, 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: 8 l/m^2 (диапазон $1\text{--}22 \text{ l/m}^2$).

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

Тъканна токсичност: Екстензивна.

Среден апарентен клирънс: $2,5 \text{ l/hr/m}^2$ (диапазон $1\text{--}4 \text{ l/hr/m}^2$).

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 умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс между 30 ml/min и 80 ml/min) няма доказан сигнификантен ефект върху фармакокинетичните свойства на гемцитабин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания с многократно прилагане, извършени в продължение на 6 месеца при мишки и кучета, е наблюдавано очакваното и дозозависимо подтискане на хемопоезата, което е било обратимо.

Гемцитабин е показал мутагенни ефекти 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 аномалии и други ефекти върху ембрионалното развитие, хода на бременността или пери- и постнаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Макрогол 300

Пропиленгликол

Етанол, безводен

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

Хлороводородна киселина, концентрирана (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Съдържащият се DEHP (ди-(2-етилхексил) фталат) може да проникне от PVC контейнерите при съхранение на разреден разтвор на гемцитабин концентрат за разтвор за инфузия в пластифицирани поливинилхлорид (PVC) контейнери. Следователно, приготвянето, съхранението и прилагането на разреден разтвор трябва да се извършва, като се използва оборудване, което не съдържа PVC.

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 отваряне преди разреждане:

Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да се използва веднага след отваряне. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.



След разреждане:

Химичната и физична стабилност при употреба след разреждане в 0,9% разтвор на натриев хлорид е доказана за 60 дни при температура 25°C и от 2°C до 8°C.

От микробиологична гледна точка разтворът за инфузия трябва да се използва веднага. 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 температура от 2°C до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение

За условията на съхранение на медицинския продукт след първото отваряне или разреждане, вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Концентратът е прозрачен, безцветен до бледожълт разтвор. Той е напълнен в 2 ml тип I прозрачни стъклени флакони, запечатани с 13 mm гумени запушалки и 13 mm алуминиеви отчупващи се капачета. Концентратът е прозрачен, безцветен до бледожълт разтвор. Той е напълнен в 10 ml тип I прозрачни стъклени флакони, запечатани с 20 mm гумени запушалки и 20 mm алуминиеви отчупващи се капачета. Концентратът е прозрачен, безцветен до бледожълт разтвор. Той е напълнен в 15 ml тип I прозрачни стъклени флакони, запечатани с 20 mm гумени запушалки и 20 mm алуминиеви отчупващи се капачета. Концентратът е прозрачен, безцветен до бледожълт разтвор. Той е напълнен в 20 ml тип I прозрачни стъклени флакони, запечатани с 20 mm гумени запушалки и 20 mm алуминиеви отчупващи се капачета.

Видове опаковки:

- 1 x 2 ml флакон
- 1 x 10 ml флакон
- 1 x 15 ml флакон
- 1 x 20 ml флакон

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Работа

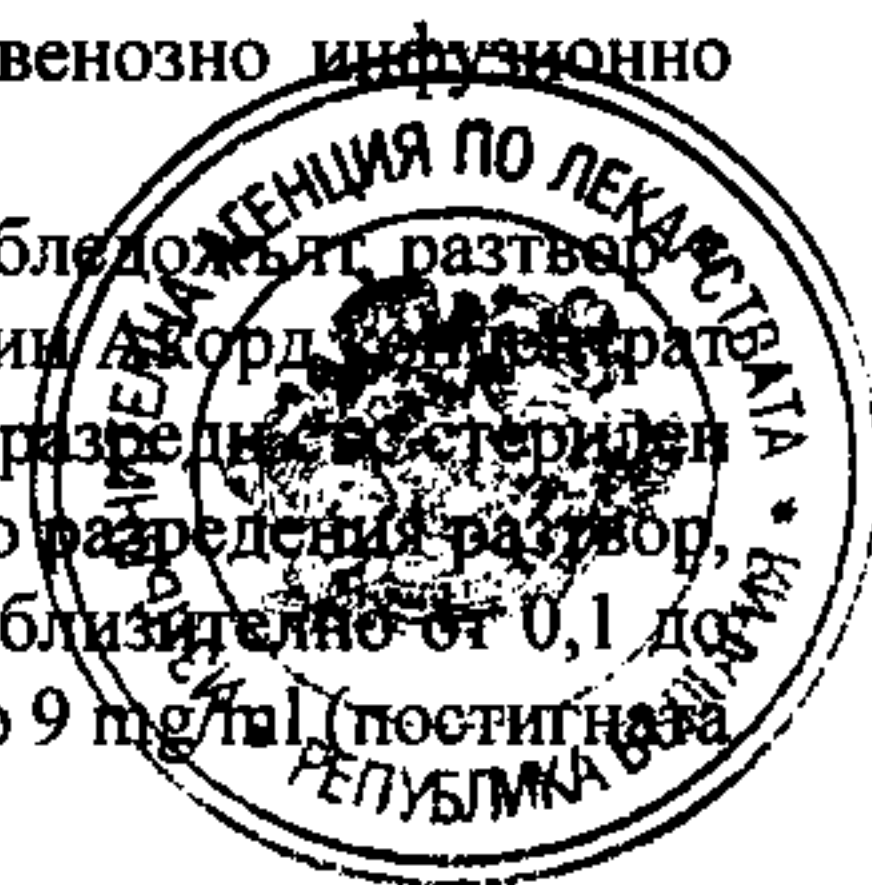
При приготвяне и изхвърляне на инфузионния разтвор, трябва да се спазват обичайните предпазни мерки за безопасност при работа с цитостатици. Работата с инфузионния разтвор трябва да се извършва в обезопасен бокс и трябва да се използва предпазно облекло и ръкавици. Ако няма обезопасен бокс, трябва да се използват допълнително маска и предпазни очила.

Ако препаратът попадне 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 старателно с вода.

Инструкции за разреждане

Единственият разрешен разредител за разреждане на гемцитабин стерилен концентрат е инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (без консервант).

- Използвайте асептични техники на приготвяне за гемцитабин за интравенозно инфузионно приложение.
- Гемцитабин концентрат за инфузионен разтвор е бистър, безцветен до бледожълт разтвор, концентрация от 100 mg/ml гемцитабин. Общото количество на Гемцитабин концентрат за инфузионен разтвор, необходимо за всеки отделен пациент трябва да се разрежда със стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Концентрацията на окончателно разредения разтвор, приготвен при максимална доза гемцитабин (~2,25 g), трябва да бъде приблизително от 0,1 до 9 mg/ml. Концентрацията от 4,5 mg/ml (постигната с 500 ml разтворител) до 9 mg/ml (постигната



- с 250 ml разтворител) съответства на осмолалитет приблизително 1000 mOsmol/Kg до 1700 mOsmol/Kg. Разреденият разтвор е бистър, безцветен до бледожълт.
- Приготвянето, съхранението и прилагането на разреден разтвор трябва да се извършва, като се използва оборудване, което не съдържа PVC.

Приготвяне на инфузионния разтвор

Гемцитабин Акорд концентрат за инфузионен разтвор съдържа 100 mg гемцитабин на ml концентриран разтвор. Концентрираният разтвор трябва да се разрежда преди приложение.

Ако флаконите се съхраняват в хладилник, оставете необходимия брой кутии Гемцитабин Акорд концентрат за инфузионен разтвор при температура под 25°C в продължение на 5 минути преди употреба. Може да е необходим повече от един флакон Гемцитабин Акорд концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата доза за пациента.

Асептично изтеглете необходимото количество Гемцитабин Акорд концентрат за инфузионен разтвор с помощта на калибрирана спринцовка.

Необходимият обем Гемцитабин Акорд концентрат за инфузионен разтвор, трябва да се инжектира в инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор.

Смесете съдържанието на инфузионния сак ръчно чрез разклащане. Може да се направи допълнително разреждане със същия разредител до крайна концентрация от 0,1 до 9 mg/ml.

Както при всички парентерални лекарствени продукти, преди приложение, инфузионният разтвор на гемцитабин трябва да се инспектира визуално за видими частици и промяна в цвета. Ако се забелязват частици, да не се прилага (вижте точка 6.3 за срок на годност след първото отваряне или разреждане)

Инфузионният разтвор на гемцитабин е предназначен само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20120379

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

Дата на първо разрешаване: 01.08.2012 г.

Дата на последно подновяване: 16.08.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2025 г.

