# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гемцитабин Актавис 40 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

Gemcitabine Actavis 40 mg/ml concentrate for solution for in fusion

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 40 mg гемцитабин *(gemcitabine)* (като гемцитабинов хидрохлорид).

Всеки флакон от 5 ml съдържа 200 mg гемцитабин *(gemcitabine)* (като гемцитабинов хидрохлорид).

Всеки флакон от *25* ml съдържа 1 g гемцитабин *(gemcitabine)* (като гемцитабинов хидрохлорид).

Всеки флакон от 50 ml съдържа 2 g гемцитабин *(gemcitabine)* (като гемцитабинов хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

pH на концентрата е 2,4 ± 0,4, а осмолалитетът е 270-280 mOsm/kg.

Бистър, безцветен или бледожълт разтвор

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

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

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

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

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

В комбинация с паклитаксел гемцитабин е показан за лечение на пациенти с неоперабилен и

локално рецидивиращ или метастатичен рак на гърдата, получили рецидив след адювантна/неоадювантна химиотерапия. Предшестваща химиотерапия трябва да включва антрациклин, освен ако не е клинично противопоказано.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението с гемцитабин трябва да се назначава само от лекар с опит в прилагането на антитуморна химиотерапия.

### Дозировка

*Карцином на пикочния мехур*

*Комбинирана употреба*

Препоръчителната доза гемцитабин е 1 000 mg/m2, приложена като 30-минутна инфузия. Дозата трябва да се прилага на 1-вия, 8-мия и 15-ия ден от всеки 28-дневен цикъл, в комбинация с цисплатин. Цисплатин се прилага в препоръчителната доза от 70 mg/m2 на 1-вия ден след гемцитабин или на 2-ия ден на всеки 28-дневен цикъл. Този 4-седмичен цикъл след това се повтаря. Понижаване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, наблюдавана при пациента.

*Карцином на панкреаса*

Препоръчителната доза гемцитабин е 1 000 mg/m2, приложена като 30-минутна интравенозна инфузия. Тази доза трябва да се повтаря веднъж седмично за период до 7 седмици, последвано от една седмица почивка. Следващите цикли трябва да се състоят от инжектиране един път седмично за 3 последователни седмици, с изключение на всяка 4-та седмица. Понижаване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, наблюдавана при пациента.

*Недребноклетъчен белодробен карцином*

*Монотерапия*

Препоръчителната доза за гемцитабин е 1 000 mg/m2, приложена като 30-минутна интравенозна инфузия. Тази доза трябва да се повтаря веднъж седмично за 3 седмици, последвани от 1-седмичен период на почивка. След това този 4-седмичен цикъл се повтаря. Понижаване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, наблюдавана при пациента.

*Комбинирана употреба*

Препоръчителната доза гемцитабин е 1 250 mg/m2 телесна повърхност, приложена като 30- минутна интравенозна инфузия на 1 -ви и 8-и ден от лечебния цикъл (21 дни). Понижаване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, наблюдавана при пациента.

Цисплатин се прилага в дози между 75-100 mg/m2 един път на всеки 3 седмици.

*Карцином на гърдата*

*Комбинирано приложение*

Препоръчва се гемцитабин в комбинация с паклитаксел, като паклитаксел (175 mg/m2) се прилага на 1 -вия ден за приблизително 3 часа като интравенозна инфузия, последвано от гемцитабин (1 250 mg/m2) като 30-минутна интравенозна инфузия на 1-ви и 8-и ден от всеки 21-дневен цикъл. Понижаване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, наблюдавана при пациента. Преди започване на комбинацията гемцитабин + паклитаксел, пациентът трябва да има абсолютен брой на гранулоцити поне 1 500 (х 106/l).

*Карцином на яйчника*

*Комбинирано приложение*

Препоръчва се гемцитабин в комбинация с карбоплатин, като се използва гемцитабин 1 000 mg/m2, приложен на 1-ви и 8-и ден от всеки 21-дневен цикъл като 30-минутна интравенозна инфузия. След гемцитабин, карбоплатин се прилага на 1-ви ден в съответствие с таргетна площ под кривата (AUC) от 4,0 mg/ml-min. Понижаване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, наблюдавана при пациента.

Мониторинг за токсичност и промяна на дозата поради токсичност

*Промяна на дозата поради нехематологична токсичност*

Трябва да се провежда периодичен физикален преглед и контрол на бъбречната и чернодробната функция, за да се открива нехематологична токсичност.

Понижаване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, наблюдавана при пациента. По приницп, при тежка (3 или 4 степен) нехематологична токсичност, с изключение на гадене/повръщане, лечението с гемцитабин трябва да се прекрати или дозата да се понижи в зависимост от решението на лекуващия лекар. Лечението трябва да се прекъсне, докато, според лекуващия лекар, токсичността отзвучи.

За адаптиране дозата на цисплатин, карбоплатин и паклитаксел при комбинирано лечение, моля потърсете информация в съответната кратка характеристика на продукта.

*Промяна на дозата поради хематологична токсичност*

*Начало на цикъла*

За всички показания пациентът трябва да бъде мониториран преди прилагане на всяка доза за броя на тромбоцити и гранулоцити. Преди началото на цикъла пациентите трябва да имат абсолютен брой гранулоцити поне 1 500 (х 106/1) и брой на тромбоцити 100 000 (х 106/1).

*В рамките на цикъла*

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Корекция на дозата иа гемцитабин в рамките на един цикъл при карцином на пикочния мехур, НДКБДК и карцином на панкреаса, прилаган като монотерапия или в комбинация с цисплатин** | | | |
| **Абсолютен брой на гранулоцити**  (х 106/l) | | **Брой на тромбоцити**  **(х 106/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 се възстановява в рамките на цикъла преди абсолютния брой на гранулоцитите да достигне поне 500 (х106/l) и броят на тромбоцитите да достигне 50 000 (х106/l).

**Корекция на дозата на гемцитабин в рамките на един цикъл при карцином на гърдата, прилаган в комбинация с паклитаксел**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Абсолютен брой на гранулоцити (х 10\*71)** | | **Брой на тромбоцити (х 10\*71)** | **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 | ≥ 50 000 | 50 |
| <700 | или | < 50 000 | Пропускане на доза\* |

\* Пропуснатото лечение не се възстановява в рамките на цикъла. Лечението започва на 1 -ви ден от следващия цикъл, когато абсолютният брой на гранулоцитите достигне поне 1 500 (х106/l) и броят на тромбоцитите достигне 100 000 (х106/l).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Корекция на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла при карцином на яйчника, прилаган в комбинация с карбоплатин** | | | |
| **Абсолютен брой на гранулоцити (х 10\*71)** | | **Брой на тромбоцити (х 106/1)** | **Процент от стандартната доза на гемцитабин (%)** |
| > 1 500 | и | ≥ 100 000 | 100 |
| 1 000 - 1 500 | или | 75 000- 100 000 | 50 |
| <1000 | или | < 75 000 | Пропускане на доза\* |

\*Пропуснатото лечение не се възстановява в рамките на цикъла. Лечението започва на 1-ви ден от следващия цикъл, когато абсолютният брой на гранулоцитите достигне поне 1 500 (х106/1) и броят на тромбоцитите достигне 100 000 (х 10\*71).

*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 следната хематологична токсичност:

* Абсолютен брой на гранулоцитите < 500 х 106/1 за повече от 5 дни
* Абсолютен брой на гранулоцитите < 100 х 106/1 за повече от 3 дни
* Фебрилна неутропения
* Тромбоцити < 25 000 х 10\*71
* Забавяне на цикъла с повече от една седмица поради токсичност

### Начин на приложение

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

За указания за разтваряне на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

Специални популации

*Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане*

Гемцитабин Актавис трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане, тъй като няма достатъчно информация от клинични проучвания, за да се направят точни препоръки за дозата при тези популации пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

*Пациенти в старческа възраст (> 65 години)*

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

*Педиатрична популация (< 18 години)*

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

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Хематологична токсичност

Гемцитабин може да потисне костномозъчната функция, което се проявява чрез левкопения, тромбоцитопения и анемия.

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

Периферната кръвна картина може да продължи да се влошава след като се прекрати приложението на гемцитабин. При пациенти с нарушена функция на костния мозък лечението трябва да започне с повишено внимание. Както при лечение с други цитостатици, рискът от кумулативна костномозъчна супресия трябва да се има предвид, когато лечение с гемцитабин се прилага заедно с друга химиотерапия.

Чернодробно и бъбречно увреждане

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

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

Гемцитабин трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане, тъй като информацията от клинични проучвания е недостатъчна, за да позволи точни препоръки за дозиране при тази популация пациенти (вж. точка 4.2).

Съпътстваща лъчетерапия

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

Живи ваксини

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

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия

Съобщения за синдром на обратима постериорна енцефалопатия (PRES) с потенциално тежки последствия е съобщаван при пациенти получаващи гемцитабин самостоятелно или в комбинация с други химиотерапевтични средства. Остра хипертония и гърчове са съобщавани при повечето пациенти, приемащи гемцитабин, които са получили PRES, но могат да се наблюдават също и други симптоми, като главоболие, летаргия, обърканост и слепота. Диагнозата се потвърждава най-точно с ядрено магнитен резонанс (ЯМР). При прилагане на подходящи поддържащи мерки PRES обикновено е обратим. Гемцитабин трябва да бъде прекратен окончателно и да се приложат поддържащи мерки, включващи контрол на артериалното налягане и противогърчово лечение, ако PRES се развие по време на терапията.

Сърдечно-съдова токсичност

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

*Синдром на повишена капилярна пропускливост*

Синдром на повишена капилярна пропускливост е съобщаван при пациенти получаващи гемцитабин самостоятелно или в комбинация с други химиотерапевтични средства (вж. точка 4.8). Състоянието обикновено е лечимо, ако бъде разпознато на ранен етап и се използват подходящи мерки, но са съобщавани фатални случаи. Състоянието е свързано със системен капилярен свръхпермеабилитет, при който течности и протеини от интравазалното пространство изтичат в интерстициума. Клиничните характеристики са: генерализиран оток, наддаване на тегло, хипоалбуминемия, тежка хипотония, остра бъбречна недостатъчност и белодробен оток. Ако се развие синдром на повишена капилярна пропускливост по време на лечението, гемцитабин трябва да се преустанови и да се приложат поддържащи мерки. Синдром на повишена капилярна пропускливост може да възникне и на по-късен етап от лечението и в литературата се свързва с респираторен дистрес синдром при възрастни.

Белодробна токсичност

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

Бъбречна токсичност

*Хемолитично-уремичен синдром*

Клинични находки, съответстващи на хемолитично-уремичен синдром (ХУС), са съобщавани рядко при пациенти, получаващи гемцитабин (вж. точка 4.8). ХУС е потенциално животозастрашаващо състояние. Гемцитабин трябва да се прекрати при първите признаци на микроангиопатична хемолитична анемия, като например бързо спадащ хемоглобин със съпътстваща тромбоцитопения, повишаване на серумния билирубин, на серумния креатинин, на уреята или на ЛДХ. Бъбречната недостатъчност може да бъде необратима след прекратяване на лечението и може да е необходима диализа.

Фертилитет

При проучвания върху фертилитета, гемцитабин причинява хипосперматогенеза при мишки от мъжки пол (вж. точка 5.3). Поради това мъжете, лекувани с гемцитабин, се съветват да не стават бащи по време на и до 6 месеца след лечението и да потърсят допълнителен съвет относно криоконсервиране на сперма преди лечението, поради възможността за безплодие, дължащо се на лечението с гемцитабин (вж. точка 4.6).

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

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

Лъчетерапия

Едновременно приложение (прилагана едновременно или след интервал от ≤ 7 дни) - Токсичността, свързана с това мултимодално лечение, зависи от много различни фактори, включително дозата гемцитабин, честотата на приложение на гемцитабин, дозата на облъчване, техниката на планиране на лъчетерапията, таргентната тъкан и таргентния обем. Предклиничните и клиничните проучвания показват, че гемцитабин има радиосензитивна активност. В едно проучване, при което гемцитабин е прилаган в доза от 1 000 mg/m2 едновременно до 6 последователни седмици с терапевтично облъчване на гръдния кош на пациенти с недребноклетьчен белодробен карцином, е наблюдавана сигнификантна токсичност под формата на тежък и потенциално животозастрашаващ мукозит, особено езофагит, а пневмонит е наблюдаван особено при пациенти, получаващи големи обеми облъчване [средни терапевтични обеми 4 795 cm3]. Проведените впоследствие проучвания допускат, че е възможно прилагане на гемцитабин в по-ниски дози в комбинация с лъчетерапия с предсказуема токсичност, като например фаза II при недребноклетъчния белодробен карцином, където са приложени радиационни дози на гръдния кош от 66 Gy едновременно с прилагане на 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 облъчване засега не е определен при всички видове тумори.

Неедновременно приложение (прилагана след интервал от >7 дни) - анализът на данните не показва увеличена токсичност, когато гемцитабин е прилаган повече от 7 дни преди или след лъчетерапията, освен късни токсични прояви след облъчване. Данните показват, че лечението с гемцитабин може да бъде започнато след отзвучаване на острите ефекти от облъчването или поне 1 седмица след облъчването.

Съобщава се за радиационно увреждане на таргентни тъкани (напр.езофагит, колит и пневмонит), както при едновременното, така и при неедновременно приложение на гемцитабин.

Други

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

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

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

### Кърмене

Не е известно дали гемцитабин се екскретира в кърмата и нежелани лекарствени реакции при кърмачето не могат да бъдат изключени. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с гемцитабин.

### Фертилитет

При проучвания върху фертилитета, гемцитабин причинява хипосперматогенеза при мишки от мъжки пол (вж. точка 5.3). Поради това мъжете, лекувани с гемцитабин, се съветват да не стават бащи по време на и до 6 месеца след лечението и преди лечението да потърсят допълнителен съвет относно криоконсервиране на сперма, поради възможността за безплодие, дължащо се на лечението с гемцитабин.

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

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

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

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

Данни от клинични проучвания

Честотите се определят като: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (>1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000).

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Системно-органни класове** | **Групиране по честота** |
| ***Инфекции и инфестации*** | *Чести*  • Инфекции  *С неизвестна честота*  • Сепсис |
| ***Нарушения на кръвта и лимфната система*** | *Много чести*   * Левкопения (неутропения степен 3=19,3 %; степен 4=6 %).   Костномозъчната супресия обикновено е лека до умерена и в повечето случаи засяга броя на гранулоцитите (вж. точки 4,2 и 4.4)   * Тромбоцитопения * Анемия   *Чести*   * Фебрилна неутропения   *Много редки*   * Тромбоцитоза * Тромботична микроангиопатия |
| ***Нарушения на имунната система*** | *Много редки*  • Анафилактоидна реакция |
| ***Нарушения на метаболизма и храненето*** | *Чести*  • Анорексия |
| ***Нарушения на нервната система*** | *Чести*   * Главоболие * Безсъние * Сънливост   *Нечести*   * Мозъчносъдов инцидент   *Много редки*   * Синдром на обратима постериорна енцефалопатия (вж. точка 4.4) |
| ***Сърдечни нарушения*** | *Нечести*   * Аритмия, предимно суправентрикуларна по естество * Сърдечна недостатъчност   *Редки*   * Миокарден инфаркт |
| ***Съдови нарушения*** | *Редки*   * Клинични признаци на периферен васкулит и гангрена * Хипотония   *Много редки*   * + Синдром на повишена капилярна пропускливост |
| ***Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*** | *Много чести*   * Диспнея - обикновено лека и преминава бързо без лечение   *Чести*   * Кашлица * Ринит   *Нечести*   * Интерстициален пневмонит (вж. точка 4.4) * Бронхоспазъм -обикновено лек и транзиторен, но може   да е необходимо парентерално лечение  *Редки*   * Белодробен оток * Респираторен дистрес синдром при възрастни (вж. точка 4.4) |
| ***Стомашно-чревни нарушения*** | *Много чести*   * Повръщане * Гадене   *Чести*   * Диария * Стоматит и улцерация на устата * Констипация   *Много редки*   * Исхемичен колит |
| ***Хепатобилиарни нарушения*** | *Много чести*   * Покачване на чернодробните трансаминази (AST и ALT) и алкалната фосфатаза   *Чести*   * Повишен билирубин   *Нечести*   * Тежка хепатотоксичност, вкл. чернодробна недостатъчност и смърт   *Редки*  Повишена гама-глутамил трансфераза (GGT) |
| ***Нарушения на кожата и подкожната тъкан*** | *Много чести*   * Алергичен кожен обрив, често свързан със сърбеж * Алопеция   *Чести*   * Сърбеж * Изпотяване   *Редки*   * Тежки кожни реакции, включително десквамация и булозни кожни ерупции * Улцерация * Образуване на мехури и рани * Излющване   *Много редки*   * Токсична епидермална некролиза * Синдром на Стивънс-Джонсън   С *неизвестна честота*   * Псевдоцелулит |
| ***Нарушения на мускулно- скелетната и съединителната тъкан*** | *Чести*   * Болка в гърба * Миалгия |
| ***Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*** | *Много чести*   * Хематурия * Лека протеинурия |
|  | *Нечести*   * Бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4) * Хемолитично-уремичен синдром (вж. точка 4.4) |
| ***Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*** | *Много чести*   * 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.   *Чести*   * Треска * Астения * Втрисане   *Редки*  Реакции на мястото на инжектиране - главно леки по естество |
| ***Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции*** | *Редки*   * Радиационна токсичност (вж. точка 4.5) * Късни токсични прояви след облъчване (“recall” феномен) |

Комбинирана употреба при карцином на гърдата

Честотата на хематологична токсичност от степен 3 и 4, особено 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 по-често, когато гемцитабин се използва в комбинация с паклитаксел. Умора, която не е свързана с анемия, обикновено отзвучава след първия цикъл.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Степен 3 и 4 нежелани събития**  **Паклитаксел спрямо гемцитабин плюс паклитаксел** | | | | |
|  | Брой (%) пациенти | | | |
| Рамо на паклитаксел  (N=259) | | Рамо на гемцитабин плюс паклитаксел  (N=262) | |
| Степен 3 | Степен 4 | Степен 3 | Степен 4 |
| Лабораторни находки |  |  |  |  |
| Анемия | . 5 (1,91. | 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) | 11Р.4) | 15 (5,7) | 2 (0,8) |
| Диария | 5(1,9) | 0 | 8(3,1) | 0 |
| Двигателна невропатия | 2 (0,8) | 0 | 6 (2,3) | 1 (0,4) |
| Сензорна невропатия | 9 (3,5) | 0 | 14(5,3) | 1 (0,4) |

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

*Комбинирана употреба при карцином на пикочния мехур*

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

*Комбинирана употреба при карцином на яйчника*

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

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

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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

Не е известен антидот за предозиране на гемцитабин. Дози от порядъка на 5 700 mg/m2 са прилагани чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на всеки 2 седмици с клинично допустима токсичност. При съмнение за предозиране, пациентът трябва да бъде наблюдаван за съответните кръвни показатели и, ако е необходимо, да получи поддържаща терапия.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: пиримидинови аналози, АТС код: L01BC05

Механизъм на действие

Клетъчен метаболизъм и механизъм на действие: Гемцитабин (dFdC), който е пиримидинов антиметаболит, се метаболизира вътреклетъчно от нуклеозидкиназа до активните дифосфат (dFdCDP) и трифосфат (dFdCTP) нуклеозиди. Цитотоксичното действие на гемцитабин се дължи на инхбиция на ДНК синтезата чрез два механизма на действие от dFdCDP и dFdCTP. Първо, dFdCDP потиска рибонуклеотид-редуктазата, която е единствено отговорна за катализирано на реакциите, които образуват деоксинуклеозид трифосфатите (dCTP) за ДНК синтезата. Инхибицията на този ензим от dFdCDP намалява концентрацията на деоксинуклеозид изобщо и в частност този на dCTP. Второ, dFdCTP се конкурира с dCTP за инкорпориране в ДНК (самопотенциране).

По същия начин малко количество гемцитабин може също да се включи в РНК. Така намаляването на вътреклетъчната концентрация на dCTP потенцира присъединяването на dFdCTP в ДНК, ДНК полимераза епсилон е неспособна да отстрани гемцитабин и да възстанови растежа на ДНК веригите. След като гемцитабин се инкорпорира в ДНК, един допълнителен нуклеотид се добавя към растящите ДНК-вериги. След това допълнение настъпва пълно инхибиране на по-нататъшната ДНК синтеза (маскирано верижно завършване). След инкорпориране в ДНК, гемцитабин индуцира програмираната клетъчна смърт, процес известен като апоптоза.

Фармакодинамични ефекти

*Цитотоксична активност в модели от клетъчни култури*

Гемцитабин показва сигнификантна цитотоксична активност спрямо различни култури от миши и човешки туморни клетки. Неговото действие е фазово-специфично, тъй като гемцитабин убива главно клетките в процес на ДНК синтеза (S-фаза) и при определени условия блокира развитието на клетки през G1/S-фазовата граница. Цитотоксичното действие на гемцитабин *in vitro* зависи както от концентрацията, така и от времето.

*Антитуморна активност в предклиничнимодели*

При животински туморни модели антитуморната активност на гемцитабин зависи от схемата на прилагане. Когато гемцитабин се прилага ежедневно, се наблюдава висока смъртност сред животните с минимална антитуморна активност. Когато обаче гемцитабин се приема на всеки трети или четвърти ден, той може да се прилага в нелегални дози, които имат значителна антитуморна активност срещу широк спектър тумори при мишки.

Клинична ефикасност и безопасност

*Карцином на пикочния мехур*

Рандомизирано проучване фаза III при 405 пациенти с напреднал или метастатичен уротелиален преходно-клетъчен карцином не показва разлика между двете терапевтични рамена, гемцитабин/цисплатин спрямо метотрексат/винбластин/адриамицин/цисплатин (MVAC), по отношение на средната преживяемост (12,8 и 14,8 месеца съответно, р = 0,547), време до прогресия на заболяването (7,4 и 7,6 месеца, съответно, р = 0,842) и степен на повлияване (49,4% и 45,7% съответно, р = 0,512). Въпреки това, комбинацията от гемцитабин и цисплатин има по-добър профил на безопасност от MVAC.

*Карцином на панкреаса*

В рандомизирано проучване фаза Ш при 126 пациенти с напреднал или метастатичен рак на панкреаса, гемцитабин показва статистически значима по-висока степен на клинична полза от 5-флуорурацил (23,8% и 4,8% съответно, р = 0,0022). Също така, статистически значимо удължаване на времето до прогресия от 0,9 до 2,3 месеца (log-rank р <0,0002) и статистически значимо удължаване на средната преживяемост от 4,4 - 5,7 месеца (log-rank р <0,0024) се наблюдава при пациентите, лекувани с гемцитабин в сравнение с пациентите, лекувани с 5-флуорурацил.

*Недребноклетъчен рак на белия дроб*

В рандомизирано проучване фаза III при 522 пациенти с неоперабилен, локално напреднал или метастатичен НДКРБД, гемцитабин в комбинация с цисплатин показва статистически значима по-висока степен на повлияване от цисплатин самостоятелно (31,0% и 12,0% съответно р <0,0001). Статистически значимо удължаване на времето до прогресия от 3,7 до 5,6 месеца(log-rank р <0,0012) и статистически значимо удължаване на средната преживяемост от 7,6 месеца до 9,1 месеца (log-rank р <0,004) се наблюдава при пациенти, лекувани с гемцитабин/цисплатин в сравнение с пациенти, лекувани с цисплатин.

В друго рандомизирано проучване фаза Ш при 135 пациенти в стадий ШВ или IV на НДКРБД, комбинация от гемцитабин и цисплатин показва статистически значима по-висока степен на повлияване от комбинация на цисплатин и етопозид (40.6% и 21,2% съответно, р = 0,025). Статистически значимо удължаване на времето до прогресия от 4,3 до 6,9 месеца (р = 0,014) се наблюдава при пациенти, лекувани с гемцитабин/цисплатин в сравнение с пациентите, лекувани с етопозид/цисплатин.

В двете проучвания е установено, че поносимостга е подобна и при двете терапевтични рамена.

*Карцином на яйчника*

В рандомизирано проучване фаза III, 356 пациенти с напреднал епителен овариален карцином, рецидивирал най-малко 6 месеца след завършване на лечение основано на платина, са рандомизирани на терапия с гемцитабин и карбоплатин (GCb), или карбоплатин (Сb). Статистически значимо удължаване на времето до прогресия на заболяването от 5,8 до 8,6 месеца (log-rank р = 0,0038) се наблюдава при пациентите, лекувани с GCb в сравнение с пациентите, лекувани с Сb. Различията в степента на отговора от 47,2% в групата с GCb в сравнение с 30,9% в групата с Сb (р = 0,0016), и средната преживяемост от 18 месеца (GCb) в сравнение със 17,3 (Сb) (р = 0,73) подкрепят групата с GCb.

*Карцином на гърдата*

В рандомизирано проучване фаза III при 529 пациенти с неоперабилен, локално рецидивиращ или метастатичен рак на гърдата с рецидив след адювантна /неоадювантна химиотерапия, гемцитабин в комбинация с паклитаксел показва статистически значимо удължаване на времето до документираната прогресия на заболяването от 3,98 до 6,14 месеца (log-rank р = 0,0002) при пациенти, лекувани с гемцитабин /паклитаксел в сравнение с пациентите, лекувани с паклитаксел. След 377 смъртни случая, общата преживяемост е била 18,6 месеца спрямо 15,8 месеца (log-rank р = 0,0489, HR 0,82) при пациенти, лекувани с гемцитабин /паклитаксел в сравнение с пациентите, лекувани с паклитаксел, а общата степен на отговор е била 41,4% и 26,2% съответно (р = 0,0002).

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на гемцитабин е изследвана при 353 пациенти в седем проучвания. Възрастта на пациентите, 121 жени и 232 мъже, варира от 29 до 79 години. От тези пациенти приблизително 45% са били с недребноклетъчен карцином на белия дроб и 35% са диагностицирани с карцином на панкреаса. Следващите фармакокинетични параметри са получени за дози, вариращи от 500 до 2 592 mg/m2, които са инфузирани от 0,4 до 1,2 часа.

### Абсорбция

Максимални плазмени концентрации (получени в последните 5 минути на инфузията) са били от 3,2 до 45,5 μg/ml. Плазмените концентрации на изходното съединение след еднократна доза от 1 000 mg/m2 за 30 минути са по-високи от 5 μg/ml приблизително 30 минути след края на инфузията и по-високи от 0,4 μg/ml след още един час.

Разпределение

Обемът на разпределение на централния компартимент е 12,4 1/m2 за жените и 17,5 l/m2 за мъжете (вариабилността между индивидите е 91,9%). Обемът на разпределение на периферния компартимент е 47,4 l/m2. Обемът на разпределение на периферния компартимент не се влияе от пола.

Свързването с плазмените протеини е незначително.

Време на полуживот: Варира от 42 до 94 минути в зависимост от възрастта и пола. При препоръчваната схема на дозиране елиминирането на гемцитабин трябва да бъде действително 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 деаминазата в черния дроб, бъбреците, кръвта и другите тъкани. Вътреклетъчният метаболизъм на гемцитабин продуцира 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' деокси 2', 2’ дифлуоруридин (dFdU), намерен в плазмата и урината, не е активен.

### Елиминиране

Системният клирънс варира от 29,2 l/hr/m2 до 92,2 /hr/m2 в зависимост от пола и възрастта (вариабилност между индивидите 52,2%). Клирънсът при жени е приблизително 25% по-нисък от стойностите при мъже. Въпреки че е бърз, клирънсът както за мъже, така и за жени показва понижаване с възрастта. За препоръчителната доза гемцитабин от 1 000 mg/m2, приложена в 30 минутна инфузия, по-ниските стойности на клирънса за жени и мъже не налагат понижаване дозата на гемцитабин.

Екскреция с урината: По-малко от 10% се екскретира като непроменено лекарство. Бъбречният клирънс е 2 до 7 l/hr/m2.

В седмицата след приложението, 92 до 98% от дозата гемцитабин се отделя 99% в урината, главно като dFdU, и 1% от дозата се екскретира с фекалиите.

Фармакокинетика на dFdCTP

Този метаболит може да се открие в мононуклеарите на периферната кръв, като информацията по-долу се отнася за тези клетки. Вътреклетъчните концентрации нарастват пропорционално на дозите на гемцитабин от 35-350 mg/m2 за 30 минути, които дават концентрации в стационарно състояние от 0,4-5 μg/ml. При плазмени концентрации на гемцитабин над 5 μg/ml, нивата на dFdCTP не се повишават, показвайки че образуването му в тези клетки е достигнало насищане. Терминален елиминационен полуживот: 0,7-12 часа.

Фармакокинетика на dFdU

Максимални плазмени концентрации (3-15 минути след края на 30 минутна инфузия, 1 000 mg/m2): 28-52 μg/ml. Най-ниска концентрация след еднократна седмична доза: 0,07 - 1,12 μg/ml без видимо кумулиране. Плазмена концентрация намаляваща във времето в три фази, среден полуживот на терминалната фаза - 65 часа (диапазон 33 - 84 часа).

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

Среден обем на разпределение на централния компартмент: 181/m2 (диапазон 11-22 l/m2). Среден обем на разпределение в стационарно състояние (Vss): 150 l/m2 (диапазон 96 - 228 l/m2). Разпределение в тъканите: екстензивно.

Среден видим клирънс 2,5 l/hr/m2 (диапазон 1 -4 l/hr/m2).

Екскреция с урината: изцяло

Гемцитабин и паклитаксел комбинирана терапия

Комбинираната терапия не променя фармакокинетиката на гемцитабин или паклитаксел.

Гемцитабин и карбоплатин комбинирана терапия

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

Бъбречно увреждане

Лека до умерена бъбречна недостатъчност (GFR от 30 ml/min до 80 ml/min) няма значителен ефект върху фармакокинетиката на гемцитабин.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

При проучвания с многократно прилагане в продължение на 6 месеца при мишки и кучета основната находка е зависимото от дозата и дозовия режим потискане на хемопоезата, което е обратимо.

Гемцитабин е мутагенен в *in vitro* тест за мутация и в *in vivo* тест на микроядра на костен мозък. Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на карциногенен потенциал.

В проучвания за оценка на фертилитета, гемцитабин причинява обратимо намаление на сперматогенезата при мишки от мъжки пол. Не е наблюдаван ефект върху женския фертилитет.

Оценката от експерименталните проучвания върху животни показва репродуктивна токсичност, например вродени дефекти и други ефекти върху развитието на ембриона или плода, протичането на бременността или пренаталното и постнаталното развитие.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavikurvegi 76-78

220 Hafoarfjordur

Исландия

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Peг. №20160089

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

Дата на първо разрешаване: 16.03.2016 г.

Дата на последно подновяване:

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА