

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- ♦ ГЕМЗАР® 200 mg прашок за раствор за инфузија
- ♦ ГЕМЗАР® 1 g прашок за раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала содржи:

228 mg гемцитабин хидрохлорид еквивалентен на 200 mg гемцитабин или

1140 mg гемцитабин хидрохлорид еквивалентен на 1 g гемцитабин

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- ♦ Прашок за раствор за инфузија

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Локално напреднат или метастатски карцином на мочниот меур во комбинација со други цитостатици.

Локално напреднат или метастатски не-ситно клеточен карцином на бели дробови во комбинација со други цитостатици.

Локално напреднат или метастатски аденокарцином на панкреасот кај пациенти кои се во добра општа состојба со адекватни резерви на коскена срцевина.

Локално напреднат или метастатски карцином на дојки, во комбинација со паклитаксел, кај пациенти со релапс на болеста по (нео)адјувантна хемотерапија. Пред хемотерапијата треба да се вклучат антрациклини освен ако не е клинички контраиндицирано.

Локално напреднат или метастатски епителијален карцином на овариуми, во комбинација со карбоплатина, кај пациенти со релапс на болеста по recurrence-free интервал од најмалку 6 месеци по платина базирана, прва линија третман.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Третманот со гемцитабин треба да се отпочне со или со консултација со лекар со значително искуство со третмани со цитотоксични лекови.

Карцином на мочен меур (во комбинација со цисплатина 70 mg/m²)

Возрасни и постари: Препорачаната доза на гемцитабин е 1000 mg/m², дадена во 30 минутна инфузија. Дозата треба да се дава на 1-от, 8-от и 15-от ден од секој 28-дневен циклус.

Цисплатината се дава во доза од 70 mg/m² на 2-от ден од секој 28-дневен циклус. Овој четири неделен циклус потоа се повторува. Намалувањето на дозата со секој циклус или во тек на циклусот може да се случи врз основ на токсичноста која ја почувствува пациентот.

Карцином на дојки (комбинирана употреба)

Возрасни: Гемцитабин во комбинација со паклитаксел се препорачува со користење на паклитаксел (175 mg/m²) администриран првиот ден како интравенска инфузија во времетраење од околу 3 часа, следено со гемцитабин



(1250 mg/m²) како 30-минутна интравенска инфузија на 1-от и 8-от ден од 21-дневен циклус. Намалувањето на дозата со секој циклус или во тек на циклусот може да се случи врз основ на токсичноста која ја почувствува пациентот. Пациентите треба да имаат апсолутен број на гранулоцити од најмалку 1500 (x10⁶/L) пред отпочнувањето на комбинацијата гемцитабин + паклитаксел.

Неситно клеточен карцином на бели дробови

Кога се комбинира со цисплатина треба да се користи следнава доза:

Возрасни и постари: Во комбинација со цисплатина треба да се користи или 3-неделен или 4-неделен режим на дозирање.

Во третман според 3-неделен режим, препорачаната доза за гемцитабин е 1250 mg/m² телесна површина дадена како 30 минутна интравенска инфузија на 1-от и 8-от ден во тек на 21-дневниот циклус. Редукција на дозата може да се направи или во тек на циклусот или при следниот циклус, врз основ на индивидуално забележаната токсичност.

Во третман според 4-неделен режим, препорачаната доза за гемцитабин е 1000 mg/m² телесна површина дадена како 30 минутна интравенска инфузија на 1-от, 8-от и 15-от ден во тек на 28-дневниот циклус. Редукција на дозата може да се направи или во тек на циклусот или при следниот циклус, врз основ на индивидуално забележаната токсичност.

Оваријален карцином (комбинирана употреба)

Возрасни: Гемцитабин во комбинација со карбоплатина се препорачува со користење на гемцитабин 1000 mg/m² администриран 1-от и 8-от ден од секој 21-дневен циклус како 30-минутна интравенска инфузија. По гемцитабин, треба да се даде карбоплатина 1-от ден за постигнување на целно AUC од 4 mg/ml*min. Редукција на дозата може да се направи или во тек на циклусот или при следниот циклус, врз основ на индивидуално забележаната токсичност.

Карцином на панкреас

Возрасни и постари: Препорачаната доза за гемцитабин е 1000 mg/m² телесна површина администрирана како интравенска инфузија во тек на 30 минути. Ова треба да се повтори еднаш неделно во период до 7 недели следено со прекин од 1 недела. Во последователни циклуси гемцитабин треба да се администрира еднаш неделно во период од 3 недели следено со прекин од 1 недела. Редукција на дозата може да се направи или во тек на циклусот или при следниот циклус, врз основ на индивидуално забележаната токсичност.

Мониторирање на третманот

Пациентот треба да се мониторира пред секоја доза за број на тромбоцити, леукоцити и гранулоцити. Ако постојат хематолошки ефекти, ако е потребно, администрацијата мора да биде или привремено стопирана или намалена.

Модификација на дозата на гемцитабин на 8-от и/или 15-от ден за хематолошка токсичност треба да се изведе според следните водичи (Табели 1-3).

Табела 1. Модификации на дозата на гемцитабин на 8-от и/или 15-от ден за карцином на мочен меур, неситно-клеточен карцином на бели дробови, карцином на панкреас:

Вкупен број на гранулоцити (x10 ⁹ /L)		Број на тромбоцити (x10 ⁹ /L)	Дозирање
>1	и	>100	100% од стандардната доза
0,5-1	или	50-100	75% од стандардната доза
<0,5	или	<50	Третманот треба да се прекине*

*Третманот може повторно да се отпочне на 1-от ден од наредниот циклус



Табела 2. Модификации на дозата на гемцитабин на 8-от ден за карцином на дојка:

Вкупен број на гранулоцити ($\times 10^9/L$)		Број на тромбоцити ($\times 10^9/L$)	Дозирање
≥ 1.2	и	> 75	100% од стандардната доза
$1 < 1.2$	или	50-75	75% од стандардната доза
$0.7 < 1$	и	≥ 50	50% од стандардната доза
< 0.7	или	< 50	Третманот треба да се прекине*

*Третманот може повторно да се отпочне на 1-от ден од наредниот циклус

Табела 3. Модификации на дозата на гемцитабин на 8-от ден за карцином на овариуми:

Вкупен број на гранулоцити ($\times 10^9/L$)		Број на тромбоцити ($\times 10^9/L$)	Дозирање
≥ 1.5	и	≥ 100	100% од стандардната доза
$1 < 1.5$	или	75-99	50% од стандардната доза
< 1	или	< 75	Третманот треба да се прекине*

*Третманот може повторно да се отпочне на 1-от ден од наредниот циклус

Модификациите на дозите во следствени циклуси треба да се намалат за едно дозажно ниво (Табела 4) во случај на следниве хематолошки токсичности:

- $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ повеќе од 5 дена
- $ANC < 0.1 \times 10^9/L$ повеќе од 3 дена
- Фебрилна неутропенија (тоа е, температура $\geq 38^\circ C$, $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ што наметнува хоспитализација и интравенски антибиотици)
- Тромбоцити $< 25 \times 10^9/L$
- Одложување на циклусот за повеќе од 1 недела поради токсичност.

Табела 4. Дозажни нивоа за гемцитабин плус карбоплатина

Дозажно ниво	0	-1	-2
Гемцитабин	1000 mg/m ² 1-от и 8-от ден	800 mg/m ² 1-от и 8-от ден	800 mg/m ² 1-от ден
Карбоплатина	AUC 4.0 ден 1	AUC 4.0 ден 1	AUC 4.0 ден 1

Во тек на третманот со гемцитабин, на редовни интервали мора да се проверуваат хепаталната и бубрежната функција, како и трансаминазите (AST/ALT) и серумскиот креатинин, за да се одреди не-хематолошката токсичност. Редукција на дозата може да се направи или за време на третманот кој тече или при следниот циклус врз основ на индивидуално забележаната токсичност. Редуцираната доза треба да се дава се додека токсичноста не почне да исчезнува.

Мерки на претпазливост во тек на администрацијата

Гемцитабин добро се поднесува во тек на инфузијата и може да се администрира и амбулантски. Ако се похави екстравазација, општо, инфузијата треба да се прекине веднаш и да се отпочне повторно во друг крвен сад. Пациентот внимателно треба да се мониторира по администрацијата.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Пречувствителност кон гемцитабин или било кој од ексципиентите.

Бидејќи сеуште не се изведени релевантни испитувања кај пациенти со умерено тешко и тешко пореметена хепатална функција или со тешко пореметена бубрежна функција (гломеруларна филтрација $< 30 \text{ ml/min}$), гемцитабин не смее да се администрира кај овие пациенти.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Предупредувања

Пролонгирање на времетраењето на инфузијата и редукција на препорачаниот интервал помеѓу дозите ја зголемува токсичноста.



Претпазливост

Гемцитабин не смее да се администрира кај пациенти со умерено тешко и тешко хепатално пореметување или со тешко оштетена бубрежна функција.

Гемцитабин мора да се користи со претпазливост кај пациенти со лесно пореметена хепатална функција и кај пациенти со лесно до умерено тешко оштетена бубрежна функција, затоа што нема доволно податоци од клинички студии за да се овозможат јасни дозажни препораки за оваа популациона група на пациенти.

Администрацијата на гемцитабин кај пациенти со истовремено присутни метастази во хепарот или пре-егзистирачка медицинска историја на хепатитис, алкохолизам или цироза на хепарот, може да доведе до егзацербација на постоечката хепатална инсуфициенција.

Врз база на некомплетни податоци, непостојани, значајни ефекти врз фармакокинетиката на гемцитабин е забележана кај пациенти со лесна до умерена бубрежна инсуфициенција (гломеруларна филтрација 30 ml/min-80 ml/min). Пријавени се неколку случаи на бубрежно откажување, вклучувајќи уремичен синдром. Гемцитабин треба да се администрира со претпазливост кај пациенти со пореметувања во бубрежната функција. Третманот со гемцитабин треба да се прекине ако постои знак на микроангиопатска хемолитична анемија, како што е брз пад на нивоата на хемоглобин со истовремена тромбоцитопенија, покачување на серумскиот билирубин, серумскиот креатинин, уреа или LDH. Бубрежното оштетување може да биде иреверзибилно и покрај прекилот на третманот со гемцитабин и може да е потребна дијализа.

Кај пациенти со пореметена функција на коскената срцевина, третманот треба да отпочне со претпазливост. Како и со другите цитотоксични третмани, ризикот од кумулативна супресија на коскената срцевина мора да се земе во предвид при третман со гемцитабин истовремено со друга хемотерапија.

Во студии на фертилност, гемцитабин предизвикал хипосперматогенеза кај машки глупци. Поради тоа, мажите кои се третирани со гемцитабин се советуваат да не зачнуваат деца во тек и до 6 месеци по третманот и да побараат совет за криоконзервација на спермата пред третманот поради можноста од инфертилност поради терапијата со гемцитабин.

Пред секоја доза мора да се провери бројот на тромбоцити, леукоцити и гранулоцити. Овие нивоа во периферната крв може да продолжат да варираат откако е прекинат третманот со гемцитабин.

Ризикот од несакани ефекти поврзани со респираторниот тракт изгледа дека е повисок кај пациенти со карцином на бели дробови и белодробни метастази отколку кај другите типови на тумори, што треба да се земе во предвид кога се третира оваа група на пациенти.

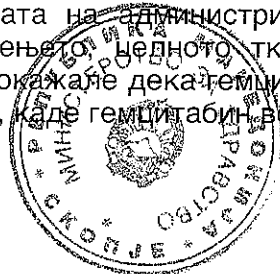
Кај помалку од 1% од пациентите е забележан интерстицијален пневмонитис заедно со белодробни инфилтрати. Во овие случаи, третманот со гемцитабин мора да се прекине. Во овие случаи стероидите можат да ги намалат симптомите на заболувањето. Како не толку чести или ретки се пријавени тешки ретко фатални белодробни ефекти, како што се белодробен едем, интерстицијална пневмонија и акутен респираторен дистрес синдром (ARDS). Во вакви случаи, неопходен е прекин на третманот со гемцитабин. Отпочнувањето на супортивен третман во раната фаза може да ја подобри ситуацијата.

Гемцитабин е испитуван во лимитирани фаза I и II испитувања на деца со различни типови на тумори. Овие студии не обезбедуваат доволно податоци за утврдување на ефикасноста и безбедноста на гемцитабин кај деца.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

Радиотерапија

Истовремена радиотерапија (дадена заедно или ≤ 7 интервал) - токсичноста која е забележана при оваа мултимодалитетна терапија е зависна од многу различни фактори, вклучувајќи ја дозата на гемцитабин, честотата на администрирање, дозата на зрачење, техниката на планирање на зрачењето, целното ткиво и целниот волумен. Претклиничките и клиничките студии покажале дека гемцитабин има радиосензитирачка активност. Во поединечна студија, каде гемцитабин во доза



од 1000 mg/m² е администриран истовремено со терапевтско торакално зрачење во тек на 6 последователни недели на пациенти со неситно-клеточен карцином на бели дробови, забележана е значителна токсичност во форма на тешка, и потенцијално опасен по живот мукозитис, особено езофагитис и пневмонитис, особено кај пациенти кои примиле големи дози на радиотерапија (среден волем на третман 4795 cm³). Студиите кои се работени последователно сугерираат дека е можно да се администрира гемцитабин во пониски дози со истовремена радиотерапија со предвидлива токсичност. Оптималниот режим за безбедна администрација на гемцитабин со терапевтски дози на зрачење сеуште не е утврден кај сите туморски типови.

Не-истовремена радиотерапија (дадена >7 дена одвоено) - анализа на податоците не укажуваат на зголемена токсичност кога гемцитабин се администрира повеќе од 7 дена пред или по зрачењето. Податоците сугерираат дека гемцитабин може да се отпочне по прекин на акутните ефекти на зрачењето или најмалку 1 недела по зрачењето.

Повреда од зрачењето е пријавена кај целните органи (на пр. езофагитис, колитис и пневмонитис) заедно со обата истовремена или не-истовремена употреба на гемцитабин.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Студии на животни укажале дека гемцитабин има репродуктивни токсиколошки ефекти. Во тек на бременоста, особено во тек на првиот триместар, цитотоксични медицински лекови може да се даваат само со јасна индикација и кога потребата за употреба кај мајката го надминува ризикот за фетусот.

Доење

Не е познато дали гемцитабин се излучува во мајчиното млеко. Во случај кога третманот со гемцитабин е апсолутно неопходен, детето мора да се тргне од доење од мајката.

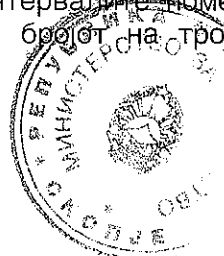
Жени во репродуктивен период треба да превземат мерки за избегнување на бременост.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

Gemzar® може да предизвика лесен до умерен замор. Поради тоа, гемцитабин дури и кога се користи како е пропишано, може да влијае врз реактивноста во толкав обем да се зафатени способноста за управување на моторни возила или ракување со работни машини. Ова е особено случај во комбинација со алкохол.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Најчесто пријавените несакани дејства пријавени при третман со гемцитабин вклучуваат: наузеја со или без повраќање, покачени нивоа на трансаминази (AST/ALT) и алкална фосфатаза, пријавени кај околу 60% од пациентите; протеинурија и хематурија пријавени кај околу 50% од пациентите; диспнеја пријавени кај 10-40% од пациентите (највисока инциденца кај пациенти со карцином на бели дробови); алергиски кожен исип се јавува кај околу 25% од пациентите кој е придружен со чешање кај 10% од истите. Честотата и тежината на несаканите ефекти зависат од дозата, брзината на инфузија и интервалите помеѓу дозите. Дозно-лимитирачки несакани ефекти се: редукции во бројот на тромбоцитите, леукоцитите и гранулоцитите.



Системски орган	
Пореметување во крвта и лимфниот систем	<i>Многу чести</i> Леукопенија, тромбоцитопенија, анемија (Неутропенија градус 3 = 19,3%; градус 4 = 6%) <i>Чести</i> Фебрилна неутропенија <i>Многу ретки</i> Тромбоцитоза
Пореметување на имуниот систем	<i>Многу ретки</i> Анафилактоидна реакција.
Пореметување на метаболизмот и исхраната	<i>Чести</i> Анорексија
Пореметувања на нервниот систем	<i>Чести</i> Главоболка, сомноленција, несоница
Пореметување на срцето	<i>Ретки</i> Миокарден инфаркт, срцева инсуфициенција, аритмија (предоминантно суправентрикуларна по природа)
Васкуларни пореметувања	<i>Ретки</i> Хипотензија <i>Многу ретки</i> Клинички знаци на периферен васкулитис и гангрена
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања	<i>Многу чести</i> Диспнеја <i>Чести</i> Кашлица, ринитис <i>Невообичаени</i> Белодробен едем Бронхоспазам Интерстицијален пневмонитис <i>Ретки</i> ARDS
Гастроинтестинални пореметувања	<i>Многу чести</i> Наузеја, повраќање <i>Чести</i> Дијареја, опстипација, стоматитис
Хепатобилијарни пореметувања	<i>Многу чести</i> Покачување на хепаталните трансаминази (ALT и AST) и алкалната фосфатаза <i>Чести</i> Покачен билирубин <i>Ретки</i> Покачен GGT
Кожа и субкутани ткива - пореметувања	<i>Многу чести</i> Алергиски кожен исип често придружен со пруритус <i>Чести</i> Потење, чешање, алопеција <i>Ретки</i> Улцерации <i>Многу ретки</i> Тешки кожни реакции, вклучувајќи десквamacија и булозни кожни ерупции
Пореметувања на мускулоскелетниот систем и сврзните ткива	<i>Чести</i> Мијалгија, болка во грбот
Бубрежни и уринарни пореметувања	<i>Многу чести</i> Лесна протеинурија, хематурија <i>Ретки</i> Бубрежно оштетување, хемолитички уремичен синдром
Општо пореметување и услови на местото на администрирање	<i>Многу чести</i> Едем/периферен едем. Инфлуенца like симптоми - најчестите симптоми се треска, главоболка, болка во грбот, тресење, болка во мускулите, астенија, замореност и анорексија. Исто така се пријавени кашлица, ринитис, перспирација и проблеми во спиењето. Треската и астенијата исто така се јавуваат како изолирани симптоми. <i>Чести</i> Треска, напливи на ладно, астенија. Неколку случаи на едем на лице се појавиле
Повреда, труење и компликации во процедурата	Радијациона токсичност



Гемцитабин плус паклитаксел:

Зголемување е забележано во следниве градус 3 и 4 настани (гемцитабин + паклитаксел vs само паклитаксел):

Хематолошка токсичност: хемоглобин (G3: 5,7% vs 1,9%; G4: 1,1% vs 0,4%); тромбоцити (G3: 5,3% vs 0%; G4: 0,4% vs 0%); неутрофили/гранулоцити (G3: 31,3% vs 4,2%; G4: 17,2% vs 6,6%); фебрилна неутропенија (G3: 4,6% vs 1,2%; G4: 0,4% vs 0%).

Не-хематолошка токсичност: малаксалост (G3: 5,7% vs 1,2%; G4: 0,8% vs 0,4%); дијареја (G3: 3,1% vs 1,9%; G4: 0% vs 0%).

Гемцитабин плус цисплатина:

Зголемување е забележано во следниве градус 3 и 4 настани (гемцитабин + цисплатина vs MVAC - метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатина):

Хематолошка токсичност: хемоглобин (G3: 24% vs 16%; G4: 4% vs 2%); тромбоцити (G3: 29% vs 8%; G4: 29% vs 13%).

Не-хематолошка токсичност: наузеја и повраќање (G3: 22% vs 19%; G4: 0% vs 2%); дијареја (G3: 3% vs 8%; G4: 0% vs 1%); инфекција (G3: 2% vs 10%; G4: 1% vs 5%); стоматитис (G3: 1% vs 18%; G4: 0% vs 4%).

Гемцитабин плус карбоплатина:

Зголемување е забележано во следниве градус 3 и 4 настани (гемцитабин + карбоплатина vs само карбоплатина):

Хематолошка токсичност: хемоглобин (G3: 22,3% vs 5,7%; G4: 5,1% vs 2,3%); неутрофили (G3: 41,7% vs 10,9%; G4: 28,6% vs 1,1%); тромбоцити (G3: 30,3% vs 10,3%; G4: 4,6% vs 1,1%).

Не-хематолошка токсичност: крварење (G3: 1,8% vs 0%; G4: 0% vs 0%); фебрилна неутропенија (G3: 1,1% vs 0%; G4: 0% vs 0%); инфекција без неутропенија (G3: 0% vs 0%; G4: 0,6% vs 0%).

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Не постои специфичен антидот за гемцитабинот. Поединечни дози до 5,7 g/m² се администрирале како интравенска инфузија во тек на 30 минути секои 2 недели со клинички прифатлива токсичност. Во случај на сомневање за предозирање, пациентот треба внимателно да се мониторира во однос на крвната слика, и ако е потребно, треба да примаат супортивни мерки.

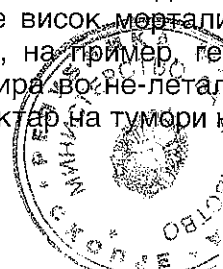
5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: пиримидински аналог. АТС код: L01BC05.

Цитотоксична активност во клеточни култури: Гемцитабин покажува значителни цитотоксични ефекти наспроти голем број на глумчешки и хумани туморски клетки. Неговото дејство е фаза-специфично така што гемцитабин главно ги убива клетките кои подлежат на ДНК-синтеза, и под одредени околности, го блокираат клеточниот циклус на сврзувањето помеѓу G₁/S фазата. In vitro, цитотоксичниот ефект на гемцитабин е зависен и од концентрацијата и од времето.

Антитуморска активност во претклинички модели: Во модели на животни, антитуморската активност на гемцитабин зависи од честотата на администрирање. Кога гемцитабин е администриран дневно, забележан е висок mortalitet помеѓу животните но минимална антитуморска активност. Ако, на пример, гемцитабин е даден секој 3 или 4 ден, тој не може да се администрира во не-летални дози со значителна антитуморска активност наспроти широк спектар на тумори на глумци.



Клеточен метаболизам и механизам на дејство: Гемцитабин (dFdC), кој е пиримидински антиметаболит, се метаболизира интраклеточно преку нуклеозид киназата до активен дифосфат (dFdCDP) и трифосфат (dFdCTP) нуклеозиди. Цитотоксичниот ефект на гемцитабин е поради инхибицијата на ДНК синтезата преку 2 механизми на делување преку dFdCDP и dFdCTP.

Најпрвин, dFdCDP ја инхибира рибонуклеотид редуктазата, која ги катализира реакциите кои продуцираат дезоксинуклеотид трифосфати (dCTP) за ДНК синтеза. Инхибицијата на овој ензим од dFdCDP ја редуцира концентрацијата на дезоксинуклеотиди општо и, делумно, dCTP. Како второ, dFdCTP се натпреварува со dCTP за инкорпорирање во ДНК.

На истиот начин, мала количина на гемцитабин може исто така да се инкорпорира во РНК. Поради тоа, редуцираните интрацелуларни концентрации на dCTP значи дека ДНК превземањето на dFdCTP се зголемува. ДНК полимеразата епсилон ја нема способноста да го елиминира гемцитабинот и да го поправи ДНК-ланецот кој е создаден. Кога гемцитабин е инкорпориран во ДНК, ДНК-ланецот се зголемува за 1 нуклеотид. Во принцип, ова зголемување значи постои комплетна инхибиција на понатамошната синтеза на ДНК, што доведува до клеточна смрт (апоптоза).

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Фармакокинетиката на гемцитабин е следена на 353 пациенти, 121 жена и 232 мажи помеѓу 29 и 79 години возраст, во 7 студии. Околу 45% имале неситно-клеточен карцином на бели дробови и 35% карцином на панкреасот. Опсегот на дози кој е испитуван бил помеѓу 500 и 2592 mg/m² и времето на инфузија било помеѓу 0,4 и 1,2 часа. Максималните плазматски концентрации биле постигнати во тек на 5 минути по прекин на инфузијата и е постигнато ниво помеѓу 3,2 и 45,5 microg/ml (12,1-172,9 micromol/ml).

Волумен на дистрибуција (централен волумен): 12,4 L/m² за жени и 17,5 L/m² за мажи. Интериндивидуалната варијабилност била 91,9%.

Волумен на дистрибуција (периферен волумен): 47,4 L/m², и не постоела разлика помеѓу мажите и жените.

Врзувањето за плазматските протеини било незначително.

Очистувањето од системската циркулација варира од 29,2 L/час/m² до 92,2 L/час/m² во зависност од полот и возраста. Интериндивидуалната варијабилност била 52,2%. Клиренсот кај жени бил околу 25% понизок од тој кај мажи. Клиренсот изгледа дека опаѓа со возраста кај обата пола.

Односот на непроменет гемцитабин излачен во урината е помалку од 10%.

Бубрежен клиренс: 2-7 L/час/m².

Полуживотот варира помеѓу 42 и 94 минути во зависност од возраста и полот. За препорачаниот дозажен режим, гемцитабин се елиминира скоро комплетно во тек на 5-11 часа по отпочнувањето на инфузијата. Гемцитабин не се акумулира кога се администрира еднаш неделно.

Метаболизам: Гемцитабин бргу се метаболизира преку цитидин аминазата во хепарот, бубрезите, крвта и другите ткива. Интрацелуларно, монофосфатите, дифосфатите и трифосфатите (dFdCMP, dFdCDP и dFdCTP) се создаваат од гемцитабин. Дифосфатите и трифосфатите на гемцитабин се сметаат за активни. Овие метаболити, кои се создаваат интрацелуларно, не можат да се откријат во детектибилни количини во плазмата или урината. Главниот метаболит 2'-deoxy-2',2'-difluoridine (dFdU) не е активен и е најден во плазмата и урината.

Фармакокинетика на dFdCTP: Овој метаболит е најден во моноклеарните клетки на периферната крв и кинетиката се однесува на овие клетки. Терминалниот полуживот на елиминација е 0,7-12 часа. Интрацелуларните концентрации се зголемуваат во однос на дозите на гемцитабин од 35-350 mg/m²/min, што дава концентрација во steady-state од 0,4-5 microg/ml. Кога плазматските концентрации на гемцитабин надминуваат 5 microg/ml, нивото на dFdCTP не се покачува, што укажува дека се јавува сатурација во клетките. Плазматската концентрација на главната супстанца по доза од 1000 mg/m²/30 мин е поголема од 5 microg/ml за

околу 30 минути по завршувањето на инфузијата и поголема од 0,4 microg/ml за наредниот час.

Фармакокинетика на dFdU: 91-98% од гемцитабинот се претвора во dFdU. Максималната плазматска концентрација се јавува по 3-15 минути по завршувањето на инфузијата (1000 mg/m²/30 min) и достигнува 28-52 microg/ml. Најниската концентрација по еднаш неделно дозирање е во опсег од 0,07-1,12 microg/ml без акумулирање. На 3-фазен график на плазматските концентрации полуживотот е 65 часа (опсег од 33-84 часа).

Волуменот на дистрибуција во централниот компартман е 18 L/m² (11-22 L/m²).

Волуменот на дистрибуција (steady-state, Vss) е 150 L/m² (96-228 L/m²).

Клиренсот изнесува 2,5 L/час/m² (1-4 L/час/m²).

Вкупна елиминација: Количината на супстанца која се излучува во урината во тек на недела е 92-98% од кои 98% е dFdU; 1% од дозата се екскретира преку фецесот.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Изведени се студии со користење на повеќекратни дози на глувци и кучиња во времетраење од 6 месеци. Најважниот ефект бил супресија на хематопоезата. Овој ефект е поврзан со цитотоксичните можности на супстанцата и е реверзибилен кога третманот ќе прекине. Ефектот е зависен од дозата и дозниот интервал.

Во еден in vitro тест, гемцитабин предизвикал цитогенетско оштетување. In vitro гемцитабин индуцирал мутација на глувчешки лимфом (L5178Y). Во студии на фертилност, гемцитабин предизвикал хипосперматогенеза кај глувци мажјаци. Овој ефект зависел од дозата и дозниот интервал и бил реверзибилен. Не е детектиран никаков ефект врз фертилноста кај женките-стаорци. Долготрајни студии за канцерогениот потенцијал на гемцитабин не се изведени.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

Манитол, натриум ацетат, хидрохлорна киселина, натриум хидроксид

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Овој медицински производ не смее да се меша со други медицински производи освен тие споменати во секција 6.6.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Три (3) години од датумот на производство. Реконституираниот гемцитабин треба да се искористи во тек на 24 часа.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Сувата супстанца не смее да се чува над 25°C.

Хемиската и физичката стабилност е демонстрирана во тек на 24 часа на 30°C. Од микробиолошка гледна точка, препаратот треба веднаш да се искористи. Ако не се искористи веднаш, времето дозволено за чување и условите пред употреба се одговорност на корисникот и нормално не смеат да бидат подолги од 24 часа на собна температура, освен реконституцијата/разредувањето е изведено во контролирани и валидирани асептични услови.

Растворот со гемцитабин не смее да се чува на ладно поради можноста појава на преципитација.



6.5 ПАКУВАЊЕ

- 1 вијала која содржи 200 mg гемцитабин
- 1 вијала која содржи 1000 mg гемцитабин

6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ЗА ФРЛАЊЕ И ДРУГО РАКУВАЊЕ

Инструкции за разредување

Препаратот се припрема со додавање на најмалку 5 ml раствор на стерилен натриум хлорид 9 mg/ml (без конзерванс) на 200 mg или најмалку 25 ml стерилен раствор на натриум хлорид 9 mg/ml на 1 g, што ќе даде бистар раствор. Кога се припрема растворот за инфузија, растворувачот треба полака да се додава по зидот на вијалата. Потоа да се промеша.

По разредувањето, растворот за инфузија треба визуелно да се инспектира пред употреба. Треба да се користат само бистри раствори, особено без партикули.

Максималната концентрација на гемцитабин по редудувањето е 38 mg/ml. Повисоки концентрации можат да резултираат со некомплетна дисолуција и, поради тоа треба да се избегнуваат. Вкупниот волумен по реконституирањето е 5,26 ml (200 mg вијала) или 26,3 ml (1 g вијала). Понатамошно разредување е можно да се направи со користење на стерилен раствор на натриум хлорид.

Секој неискористен раствор треба да се фрли.

Ракување

Нормалните безбедносни претпазливости за цитостатски лекови мора да се запазат кога се припрема и ракува со растворот за инфузија. Ракувањето со растворот за инфузија треба да се направи во безбедносна кутија со користење на заштитни мантили и ракавици. Ако нема безбедносна кутија, опремата треба да се надопони со маска и протективни очила.

Ако препаратот дојде во контакт со очите, тоа може да предизвика сериозна иритација. Очите треба веднаш и темелно да се исперат со вода. Ако постои продолжена иритација треба да се консултира доктор. Ако растворот се истури на кожата исперете го веднаш со вода.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

Lilly France, Zone industrielle, 2 rue du colonel Lilly, 67 640 Fegersheim - France

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август, 2008 година.



ГЕМЗАР®

ГЕМЦИТАБИНЕ

и.н.н.

Gemcitabine hydrochloride

еквивалентен на 200 mg прашок за раствор за инфузија

Само за интравенска употреба

Да не се чува во фрижидер

Lilly

За реконституција да се додаде најмалку 25 ml 0,9 % Натриум хлорид во вид на инјекција.

Да се протресе за да се раствори прашокот.

За отстранување на неупотребениот производ или на отпадните материи да се прочита упатството.

Да се користи од страна на лекар а во согласност со упатствата.

Експципенти: Манитол, Натриум Ацетат, Хидрохлорна киселина и Натриум Хидроксид.

Да се чува на собна температура

Производител: Lilly France S.A.S.

F – 67 640, Fegersheim, France



ГЕМЗАР®

ГЕМЦИТАБИНЕ

и.н.н.

Gemcitabine hydrochloride

еквивалентен на 1 g прашок за раствор за инфузија

Само за интравенска употреба

Да не се чува во фрижидер

Lilly

За реконституција да се додаде најмалку 25 ml 0,9 % Натриум хлорид во вид на инјекција.

Да се протресе за да се раствори прашокот.

За отстранување на неупотребениот производ или на отпадните материи да се прочита упатството.

Да се користи од страна на лекар а во согласност со упатствата.

Експципенти: Манитол, Натриум Ацетат, Хидрохлорна киселина и Натриум Хидроксид.

Да се чува на собна температура

Производител: Lilly France S.A.S.

F – 67 640, Fegersheim, France

