

GEMZAR®
Gemcitabine hydrochloride
лиофилизиран прашок за раствор за инфузија

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- ♦ **ГЕМЗАР®**

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Едно шишенце содржи 200 mg или 1000 mg стерилен, лиофилизиран прашок гемцитабин во облик на хидрохлорид за реконституција за интравенска инфузија
Експииенси: Манитол, натриум ацетат, хидрохлорна киселина, натриум хидроксид

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

Неситно-клеточен карцином на бели дробови

Хемотерапија само со гемцитабин

Дозата на гемцитабин за возрасни изнесува 1000 mg/m². Лекот се растворува во 0,9% физиолошки раствор NaCl без присуство на конзерванси. Се дава во i.v. инфузија во тек на 30 минути и тоа еднаш неделно, последователно 3 недели со пауза од недела дена. Потоа овој четиринеделен циклус се повторува.

Хемотерапија во комбинација со цисплатина

Гемцитабин во комбинација со цисплатина може да се администрира во 2 дозажни режима: еден кој трае 3 недели, друг кој трае 4 недели.

Тринеделниот циклус е вообичаен циклус; вклучува администрација на 1250 mg/m² гемцитабин во интравенска инфузија која трае 30 минути, првиот и 8-от ден, следено со 1 недела пауза. Овој тринеделен циклус потоа се повторува. Намалувањето или пролонгирање на дозирањето пред секоја администрација на хемотерапијата треба да се земе во предвид зависно од индивидуалната подносливост на препаратот.

Четиринеделниот циклус вклучува администрација на 1000 mg/m² гемцитабин во интравенска инфузија која трае 30 минути, првиот, 8-от и 15-от ден, следено со 1

недела пауза. Овој четиринеделен циклус потоа се повторува. Намалувањето или пролонгирање на дозирањето пред секоја администрација на хемотерапијата треба да се земе во предвид зависно од индивидуалната подносливост на препаратот.

Оваријален карцином (комбинирана употреба)

Возрасни: Гемцитабин во комбинација со карбоплатина се препорачува со користење на гемцитабин 1000 mg/m^2 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 $4 \text{ mg/ml} \cdot \text{min}$. 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

Дозата за возрасни е 1000 mg/m^2 . Се дава во i.v. инфузија во тек на 30 минути, и тоа еднаш неделно во тек на 7 недели, со пауза од недела дена. Во наредните циклуси, гемцитабинот се дава еднаш неделно во тек на 3 недели, со пауза од недела дена. Дозирањето може да се намали пред секоја администрација на хемотерапијата, зависно од индивидуалната подносливост на препаратот.

Инвазивен карцином на мочен меур

Во комбинација

Препорачаната доза на гемцитабин во комбинација со цисплатина е 1000 mg/m^2 во интравенска инфузија која трае 30 минути, првиот, 8-от и 15-от ден, следено со 1 недела пауза за 28-дневен циклус. Препорачаната доза на цисплатина е 70 mg/m^2 која се дава 2-от ден. Овој 4-неделен циклус потоа се повторува. Намалувањето или пролонгирање на дозирањето пред секоја администрација на хемотерапијата треба да се земе во предвид зависно од индивидуалната подносливост на препаратот.

Карцином на дојка

Во комбинација со паклитаксел

Паклитаксел (175 mg/m^2) администриран 1-от ден во тек на околу 3 часа како интравенска инфузија следено со гемцитабин (1250 mg/m^2) како 30-минутна инфузија 1-от и 8-от ден од секој 21-дневен циклус. Намалување на дозата со секој циклус или во тек на циклусот се базира врз токсичноста кај секој пациент поодделно.

За сите индикации

При примена на секоја доза на гемцитабин, треба да се одреди бројот на тромбоцити, леукоцити и гранулоцити и дозирањето да се подеси спрема следнава табела:

Број на гранулоцити ($\times 10^6/\text{L}$)		Број на тромбоцити ($\times 10^6/\text{L}$)	% од полната доза
над 1000	и	над 100 000	100%
500 - 1000	или	50 000 - 100 000	75%
под 500	или	под 50 000	0

Повремено треба да се контролира функционалната состојба на хепарот и бубрегот, вклучувајќи го одредувањето на трансаминазы и нивото на креатинин во серум. Применет i.v. гемцитабинот е добро поднослив.

Постари пациенти

Дозите на гемцитабин се исти и за особи постари од 65 години на возраст, но во случај на инсуфициенција на бубрегот или хепарот, лекот мора да се применува со внимателност.



Деца

Гемцитабинот не е применуван кај деца.

Начин на администрација

Стриктно интравенски.

Гемцитабин добро се поднесува за време на инфузијата и генерално, лесно се администрира.

Во случај на екстравазација, администрацијата треба веднаш да се сопре.

Единствен докажан растворувач за реконституција на стерилниот прашок на гемцитабин е 0,9% физиолошки раствор без присуство на конзерванси. Не се препорачува да се меша гемцитабин со други лекови кога се реконституира. Максималната концентрација за гемцитабин по реконституција е 40 mg/ml. Реконституција во концентрации поголеми од 40 mg/ml може да резултира во некомплетна дисолуција и треба да се избегнува.

За реконституција се додаваат најмалку 5 ml 0,9% физиолошки раствор на шишенце од 200 ml или 25 ml 0,9% физиолошки раствор на шишенцето од 100 mg. Се меша до растворување. Потребната количина на лек може да се аплицира или понатаму да се разредува со додавање на 0,9% физиолошки раствор. Растворот на реконституиран гемцитабин треба да се чува на собна температура (15-30°C) и треба да се аплицира во тек на 24 часа. Неискористениот дел од растворот се фрла. Растворот на гемцитабин не смее да се чува во фрижидер поради јавување на кристализација.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Лекот е контраиндициран кај пациенти кои се пречувствителни кон гемцитабин.
- Истовремена употреба на гемцитабин и радиотерапија, поради можниот ризик од радиосензитизација и појавата на тешки белодробни и езофагеални фиброзирања.
- Комбинација гемцитабин-цисплатина кај пациенти со тешко бубрежно оштетување.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Специјална претпазливост

- Кога се користи успешно, можноста од тешка радиосензитизација го оправдува интервалот од најмалку 4-недели помеѓу хемотерапијата со гемцитабин и радиотерапија. Пролонгирањето може да е пократко ако е потребно зависно од клиничкиот статус на пациентот.
- Пролонгирањето на времето на инфузијата и зголемувањето на честотата на дозирање ја зголемува токсичноста.
- Како и другите цитотоксични лекови, гемцитабин може да индуцира аплазија на коскената срцевина, што е придружено со анемија, леукоцитопенија и тромбоцитопенија. Тромбоцитопенијата е често тешка и понекогаш е потребна инфузија со тромбоцити. Меѓутоа, оваа супресија на коскената срцевина е краткотрајна и најчесто не бара намалувањето на дозата, и само ретко е потребно прекинување на третманот.
- Пријавени се само ретки случаи на анафилактична реакција.
- Пациенти кои се на терапија со гемцитабин треба внимателно да се мониторираат од страна на лекар кој е обучен за употреба на цитостатска терапија.
- Пациентите кои примаат гемцитабин пред секоја доза треба да се мониторираат за нивната крвна слика (комплетна, диференцијална, и тромбоцити).
- Пред почетокот на терапијата и периодично во тек на терапијата треба да се прави лабораториска евалуација на бубрежната и хепаталната функција.
- Во отсуство на експериментални податоци, гемцитабин мора да се користи со претпазливост кај пациенти со хепатално оштетување. Реналното оштетување



со клиренс на креатинин помеѓу 30 и 80 ml/min нема сигнификантен ефект врз фармакокинетиката на гемцитабин.

- Пролонгирање на времето на инфузија над 60 минути и почестото дозирање од еднаш неделно доведува до зголемување на токсичноста.
- Примената на гемцитабин кај трудници и доилки треба да се избегнува поради можното дејство на фетусот и на доенчето.
- Кај пациенти со оштетување на коскената срцевина терапијата со гемцитабин треба да се започне внимателно, а треба да се има во предвид и можната супресија при истовремена или накнадна примена на други хемотерапевтици.
- Кај пациентите што примаат гемцитабин, пред секоја доза треба да се мониторира крвната слика. По прекинот на лекот може да продолжи падот во бројот на крвните клетки во периферната размаска.
- Кога е откриена депресија на коскената срж предизвикана со употреба на лекови, треба да се изврши намалување или корекција на терапијата со гемцитабин.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

Кај болни кои имаат неситно-клеточен карцином на бели дробови и се лечат истовремено со гемцитабин и се зрачат, може да дојде до опасен езофагитис и пневмонија која е опасна по живот.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

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.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

Гемзар® предизвикува лесна до умерена поспаност и се додека трае тој ефект не е дозволено управување со моторни возила или работа со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Хематопоетски систем

Гемцитабинот предизвикува анемија, леукопенија и тромбоцитопенија поради супресивното дејство на коскената срцевина. Супресијата на коскената срцевина општо е умерена; позабележана е во случај на гранулоцитната линија. Тромбоцитопенијата е исто така често пријавено несакано дејство.

Хепатални ефекти

Забележано е покачување во хепаталните трансаминази. Тие се слаби и транзиторни, и само во ретки случаи потребен е прекин на терапијата. Меѓутоа, потребна е претпазливост кај пациенти со пореметување во хепаталната функција.

Гастро-интестинален тракт

Наузеја и/или повраќање се јавуваат кај околу една третина од болните и мора да се применат стандардните антиеметици во околу 20% од таквите случаи.

Белодробни ефекти

Во времето по администрацијата на гемцитабин, кај пациентите може да се јави диспнеја, која генерално е слаба и краткотрајна. Таа исчезнува без специфичен третман; механизмот на настанување не е познат и поврзаноста со гемцитабин не е позната.

При терапија со гемцитабин, пријавени се ретки случаи на пулмонален едем, интерстицијална пнеумопатија и респираторен дистрес синдром кај возрасни (ARDS) од непозната етиологија. Ако ова несакано дејство се појави, третманот со гемцитабин треба да се прекине.



Бубрези

Кај 50% од болните се јавува умерена протеинурија или хематурија, но тие не се од клиничко значење и не доведуваат до покачување на нивото на креатинин или BUN во серумот. Кај пациенти на терапија со гемцитабин пријавени се случаи со хемолитички уремички синдром. Третманот со гемцитабин треба да се прекине кога ќе се појават првите знаци на микроангиопатска хемолитичка анемија (брз пад на хемоглобинот со истовремена тромбоцитопенија, елевација на серумскиот билирубин, серумскиот креатинин, BUN или LDH). Реналното оштетување може да не се поправи, дури ни по прекин на терапијата, и да е потребна хемодијализа.

Алергиски реакции

Кожен исип се јавува кај околу 25% од болните, а во 10% од случаите е пратен со пруритус, додека појавата на десквамации, везикули и на улцерации е ретка. По инфузија на гемцитабин кај помалку од 1% се јавува бронхоспазам. Тој е благ и бргу проаѓа но понекогаш е потребна и симптоматска терапија.

Останати несакани дејства

Кај околу 20% од болните се јавува синдром сличен на инфлуенца, од кои во потежок облик кај 1,5%. Се јавува најчесто зголемување на телесната температура, главоболка, болка во грбот, мијалгија, треска, астенија, анорексија и несоница, кои се решаваат најчесто со примена на парацетамол. Кај 30% од болните се јавуваат едеми кои не се предизвикани од инсуфициенција на срцето, на хепарот или на бубрегот. Ретко се јавува едем набели дробови (1%). Кај 13% од болните се јавува минимално опаѓање на косата, кај 10% се јавува сомноленција, кај 8% се јавува дијареја, кај 7% се јавува соор и еритем и кај 6% се јавува опстипација.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Не постои специфичен антидот за гемцитабинот. Поединечни дози до $5,7 \text{ g/m}^2$ можат да се администрираат како интравенска инфузија во тек на 30 минути секој 2 недели со клинички прифатлива токсичност. Во случај на предозирање, пациентот треба внимателно да се мониторира во однос на крвната слика, и ако е потребно, треба да примаат супортивни мерки на терапија.

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 морталитет 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 излачува 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 мажјаи. 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

Не се познати, но се препорачува да не се мешаат раствор на гемцитабин со други лекови.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Три (3) години од датумот на производство.

Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на собна температура до 30°C

Реконституирираниот раствор на гемитабин мора да се чува на температура која не надминува 30°C и да се користи во тек на 24 часа. Да се фрлат неискористените раствори!

Ставање во фрижидер не се советува затоа што предизвикува кристализација!

ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.4 ПАКУВАЊЕ

шишенце со 200 mg стерилен лиофилизиран прашок гемцитабин хидрохлорид

шишенце со 1000 mg стерилен лиофилизиран прашок гемцитабин хидрохлорид



7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

Lilly FRANCE S.A.S. F-67640 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.

