

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	ААА46; ААА47 11.07.05
677/28.06.05	<i>[Signature]</i>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gemzar
(Гемзар)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Gemcitabine hydrochloride еквивалентен на 200 mg gemcitabine.

Gemcitabine hydrochloride еквивалентен на 1g gemcitabine.

Gemcitabine (INN) е пиримидинов аналог

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Флаконите съдържат прах за инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ**

Недребноклетъчен белодробен карцином :

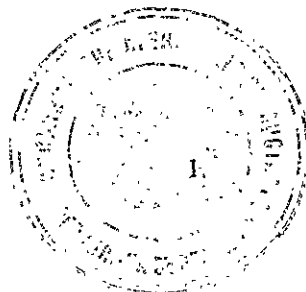
Gemcitabine в комбинация с cisplatin е показан като първи избор за лечение на болните с локално напреднал (иноперабилен в III А или III В стадий) или метастатичен (IV стадий) недребноклетъчен белодробен карцином.

Gemcitabine монотерапия е показан за палиативно лечение на възрастни болни с локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином.

Карцином на панкреаса

Gemcitabine е показан за лечение на възрастни болни с локално напреднал или метастатичен аденокарцином на панкреаса. Gemcitabine е показан при болни с рефрактерен на 5FU карцином на панкреаса.

Карцином на пикочния мехур :



Gemcitabine е показан за лечение на напреднал рак на пикочния мехур (тумори IV стадий инвазиращи мускула с или без метастази) в комбинация с лечение със cisplatin.

Карцином на гърдата:

Лечение на неоперабилен, локално рецидивиращ или метастазирал рак на гърдата в комбинация с paclitaxel, след адювантна/ неoadювантна химиотерапия. Предшестващата химиотерапия е включвала антрациклин, освен ако не е бил клинично противопоказан.

4. 2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Недребноклетъчен белодробен карцином :

Комбинирано лечение: Възрастни. Gemcitabine в комбинация с cisplatin е проучен като са използвани два дозировъчни режима. При единият режим е използвана три седмична, а при другият режим – четири седмична схема.

Три седмичната схема използва gemcitabine 1250 mg/m², приложен с 30 – минутна венозна инфузия на 1 и 8 ден от 21 дневния лечебен цикъл. Намаляване на дозата с всеки следващ цикъл или по време на цикъла може да се приложи въз основа на сумарната интоксикация изпитана от болния .

Четири седмичната схема използва gemcitabine 1,000mg/m², приложен с 30 минутна венозна инфузия на 1, 8 и 15 ден от всеки 28 дневен лечебен цикъл. Намаляване на дозата с всеки следващ цикъл или по време на цикъла може да се извърши на база на сумарната интоксикация на болния.

Cisplatin се използва в дози между 75 – 100mg/ m² веднъж на всеки 3 – 4 седмици.

Монотерапия: Възрастни: Препоръчаната доза gemcitabine е 1,000mg/ m², приложена с 30 минутна венозна инфузия. Тя се повтаря веднъж седмично в течение на три седмици, последвани от една седмица почивка. Този четири седмичен цикъл след това се повтаря. Намаляване на дозата се прилага въз основа сумарната интоксикация на болния.

Карцином на панкреаса: Възрастни :Препоръчаната доза gemcitabine е 1,000mg/ m², приложена с 30 минутна венозна инфузия. Тази доза трябва да се повтаря веднъж седмично 7 седмици, последвани от една седмица почивка.

Следващите лечебни цикли включват ежеседмични инжекции в течение на три последователни седмици от всеки 4 седмици.

Намаляване на дозата се прилага въз основа сумарната интоксикация на болния.

Карцином на пикочния мехур :

Комбинирано лечение: Възрастни: Препоръчаната доза gemcitabine е 1,000mg/m², приложена с 30 минутна венозна инфузия. Тази доза трябва да се дава на 1, 8 и 15 ден от всеки 28 дневен лечебен цикъл в комбинация с cisplatin. Препоръчаната доза cisplatin 70 mg/ m² се дава на първия ден след Gemcitabine или на втория ден от всеки 28 дневен лечебен цикъл. Този четири седмичен цикъл след това се повтаря. Намаляване на дозата с всеки цикъл или по време на цикъла се прилага въз основа сумарната интоксикация на болния. Едно клинично проучване показва по –силно подтискане на костния мозък когато cisplatin се използва в дози от 100mg / m².

Болните, които получават gemcitabine трябва да бъдат мониторирани преди всяка доза за броя на тромбоцити, левкоцити и гранулоцити, и ако е необходимо дозата на gemcitabine може да бъде намалена или отложена при наличие на токсични хематологични промени, в съответствие със следващата скала :

абсолютен брой гранулоцити (x 10 ⁶ /l)	брой тромбоцити (x 10 ⁶ /l)	% от цялата доза
> 1000	и > 100000	100
500 – 1000	или 50000 – 100000	75
<500	< 50000	задържа се

За уточняване дозировката на cisplatin в комбинираната терапия, вижте писмената информация на производителя.

Карцином на гърдата:

Комбинирана терапия:

Възрастни:

Препоръчва се следното приложение на комбинация от gemcitabine и paclitaxel: препоръчаната доза за paclitaxel е 175 mg/m², приложен интравенозно за приблизително 3 часа на 1 ден, последвано от gemcitabine (1,250mg/m²), приложен интравенозно за 30 минути на 1 и 8 ден от всеки 21-дневен цикъл. Всяко намаляване на дозата между циклите или в един цикъл трябва да се основава на наблюдаваната индивидуална токсичност. Преди да започне терапията с gemcitabine /paclitaxel, болният трябва да има общ брой на гранулоцити минимум 1,500 (x10⁶ /l).

Болните получаващи gemcitabine, подлежат на периодични проверки на чернодробната и бъбречна функции, включващи трансминази и серумен креатинин

Gemcitabine се понася добре по време на инфузията, като само в няколко случая се съобщава за реакция на мястото на инжектиране. Няма съобщения за некроза на мястото на инжектиране. Gemcitabine е удобен за приложение в извънболнична обстановка.

Болни в напреднала възраст: gemcitabine се понася добре от болни на възраст над 65 години. Няма доказателства, които да показват необходимост от корекция на дозата при лица в напреднала възраст, въпреки че клирънс и времето на полуживот се влияят от възрастта.

Деца: Gemcitabine е проучван в ограничен брой клинични проучвания фаза I и II за лечение на различни видове тумори при деца. Тези изпитвания не са дали достатъчно информация, за да се определи ефикасността и безопасността на gemcitabine при деца.

Увредена чернодробна и бъбречна функции: Gemcitabine трябва да бъде използван предпазливо при болни с чернодробна недостатъчност или при такива с нарушена бъбречна функция, поради недостатъчна информация от клинични проучвания на базата на която да може да бъдат определени ясни препоръки за дозата при тази група пациенти.

Радикална лъчетерапия: gemcitabine не трябва да бъде използван едновременно с радикална лъчетерапия (вижте “ Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба “).

4. 3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Gemcitabine е противопоказан при болни с известна свръхчувствителност към лекарството

4. 4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Предупреждения:

Удължаването на времето за инфузия и увеличаването честотата на дозите води до увеличаване на токсичността.

Gemcitabine може да потисне костно мозъчната функция като се проявява с левкопения, тромбоцитопения и анемия. Обаче, миелосупресията е краткотрайна и обикновено не води до намаляване на дозата и рядко до прекъсване (вижте раздели 4.2 и 4.8).

Gemcitabine трябва да бъде прекъснат при първите признаци на микроангиопатична хемолитична анемия, като бързо падане на хемоглобина

със съпътстваща тромбоцитопения, повишаване на серумния билирубин, серумния креатинин, остатъчният азот или ЛДХ, които може да показват развитие на хемолитичен уремичен синдром (вижте раздел 4.8). Бъбречната недостатъчност може да бъде необратима, дори след прекъсване на лечението и може да се налага диализа.

Gemcitabine е не трябва да се дава съвместно с радикална, за разлика от палиативната лъчетерапия. В едно клинично изпитване, при което gemcitabineв доза 1000mg m² е предписан 6 последователни седмици съвместно срадикално облъчване (терапевтична доза и поле на облъчване) на торакса на болни с недребноклетъчен белодробен карцином, при болните получаващи лъчетерапия на голямо поле е наблюдавана сигнификантна токсичност под формата на тежки, потенциално заплашващи живота езофагит и пневмонит, особено при пациенти, получаващи радикална радиотерапия на обширна повърхност.

Предупреждения :

Общи: Болните получаващи Gemcitabine трябва да бъдат мониторираны внимателно. Трябва да има налични лабораторни условия за мониториране състоянието на болния. Може да се наложи лечение на болен застрашен от лекарствена интоксикация.

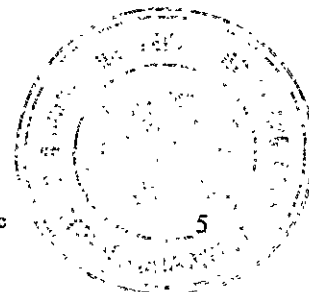
Лабораторни тестове: Лечението при болни с компрометирана костно мозъчна функция трябва да започне предпазливо. Както и при другите противотуморни агенти, трябва да се има предвид възможността за кумулиране на подтискането на костния мозък, когато се използва комбинирана или последваща химиотерапия.

Болните получаващи Gemcitabine трябва да бъдат мониторираны преди всяка доза за броя на тромбоцити, левкоцити и гранулоцити. Когато се открие лекарствено – предизвикано подтискане на костно мозъчната функция трябва да се обсъди задържане или модифициране на терапията. Указания относно модифициране на дозата са дадени в раздел 4.2 по – горе. Показателите на периферната кръв може да продължат да спадат и след спиране на лекарството.

Приложението на Gemcitabine при пациенти с вече развили се чернодробни метастази или анамнеза за прекаран хепатит, алкохолизъм или чернодробна цироза, може да доведе до обостряне на скрита чернодробна недостатъчност.

4. 5 ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Никакви взаимодействия не се съобщават радиотерапия



При едновременно приложение (приложение в интервал по-малък или равен на 7 дни) – токсичност, свързана с това мултимодално лечение зависи от много различни фактори, които включват дозата gemcitabine, честотата на приложение, дозата радиация, техниката на планиране на радиотерапия, таргетната тъкан и таргетния обем. Предклиничните и клинични проучвания показват, че gemcitabine има радиосензитивна активност.

В единично изпитване, където гемситабин в доза 1000 mg/m² е прилаган едновременно до 6 последователни седмици с терапевтична радиация на гръдния кош при пациенти с НДРБД, е наблюдавана значителна токсичност в степента на тежест и потенциално застрашаващ живота мукозит, и най-вече езофагит и пневмонит, особено при пациенти които получават голям обем радиотерапия (средни терапевтични обеми 4,795 cm³). Последвалите проучванията подсказват, че е възможно приложението на gemcitabine в по-малки дози, в съчетание с радиотерапия и предсказуема токсичност, наблюдавани при едно фаза II изпитване при НДРБД. Прилагана е радиация на гръдния кош в дози от 66 Gy с гемситабин (600 mg/m², четири пъти) и цисплатина (80 mg/m², два пъти) в продължение на 6 седмици. Няколко фаза I и фаза II изпитвания показват, че gemcitabine самостоятелно в дози до 300 mg/m²/седмично, може да бъде прилаган заедно с радиотерапия при НДРБД. Оптималният режим за безопасно приложение на гемситабин с терапевтични дози радиация за сега не е определен за всички видове тумори.

Не- едновременно приложение (приложение в интервал по-голям от 7 дни) Анализът на данните не показва никаква увеличена токсичност, когато гемситабин е прилаган повече от седем дни преди или след радиотерапия, освен късни токсични прояви след радиотерапията. Данните показват, че gemcitabine може да бъде започнат след отзвучаване на острите ефекти от радиотерапията или поне 1 седмица след радиацията.

Съобщава се за радиационно увреждане на таргетните тъкани (напр. Езофагит, колит и пневмонит) свързано както с едновременното, така и с не-едновременното приложение на gemcitabine.

4. 6. БРЕМЕНОСТ И КЪРМЕНЕ

Безопасността на този лекарствен продукт за употреба при бременност у човека не е установена. Преценката от експериментални проучвания при животни показва токсичност върху репродуктивната функция, родови дефекти или други ефекти върху развитието на ембриона или фетуса, върху протичане на бременността или около и постнаталното развитие. Трябва да се избягва употреба на Gemcitabine при бременни или кърмещи жени поради възможната опасност за плода или кърмачето.

4. 7. ЕФЕКТ ВЪРХУ СПОСОБНОСТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Има съобщения, че Gemcitabine предизвиква лека до умерена сомнолентност.

Болните трябва да се предпазват от шофиране или работа с машини докато не се установи, че те не са сънливи.

4. 8. НЕЖЕЛАНИ ЕФЕКТИ

Хематологични:

Тъй – като Gemcitabine подтиска костния мозък, в резултат от неговото прилагане може да се появят анемия, левкопения и тромбоцитопения. Супресията на костния мозък обикновено е лека до умерена и е по – изразена за гранулоцитния ред.

Тромбоцитемията също често се съобщава.

Гастро – интестинални :

Отклонения от нормата на чернодробните трансаминазни ензими се срещат в около две трети от болните, но те обикновено са леки, не прогресират и рядко налагат спиране на лечението. Обаче, gemcitabine трябва да се използва предпазливо при болни с нарушена чернодробна функция (вижте раздел 4.2).

Гадене и гадене съпътствано от повръщане се описват съответно в една трета от болните. Тази нежелана реакция изисква лечение в около 20% от болните, рядко налага ограничаване на дозата и лесно се лекува със стандартните анти – емегици.

Хепато-билиарни:

Рядко са докладвани увеличени стойности на функционалните чернодробни тестове включващи увеличение на аспартатаминотрансферазата (AST), аланин аминотрансферазата (ALT), гамаглутамил трансфераза (GGT), алкална фосфатаза и нивата на билирубин.

Увреждане, отравяне и процедурни усложнения:

Има съобщения за късни токсични прояви.

Бъбречни :

Лека албуминурия и хематурия се съобщават в около половината от болните, но те рядко са клинически значими, и обикновено не се съпътстват от повишено ниво на серумния креатинин и остатъчния азот. При все това се съобщават няколко случая с бъбречна недостатъчност с неизвестна етиология, включително в много редки случаи хемолитичен уремичен синдром (признаци на микроангиопатична хемолитична анемия като бързо падане на хемоглобина със съпътстваща тромбоцитопения, покачване на серумния билирубин, серумния креатинин, остатъчния азот или ЛДХ, виж раздел 4.4).

От това следва, че gemcitabine трябва да се използва предпазливо при болни с нарушена бъбречна функция.



Алергични :

Обрив е наблюдаван в приблизително 25% от болните и е съпътстван от сърбеж при 10% от тях. Обривът е обикновено лек, не налага ограничение на дозата и отговаря на локално лечение. Десквамация, образуване на везикули и разязвяване се описват рядко. Анафилаксия се съобщава рядко.

Дихателни :

Бронхоспазъм след инфузия с gemcitabine е описан при по –малко от 1% от болните. Бронхоспазмът обикновено е лек и преходен, но може да наложи парентерално лечение. Gemcitabine не трябва да се предписва на болни с известна свръхчувствителност към това лекарство. (виж раздел 4.3).

Диспнея, появяваща се часове след инфузията с gemcitabine , се описва в приблизително 8% от болните. Тази диспнея обикновено е лека, краткотрайна, рядко налага ограничаване на дозата и обикновено преминава без някакво специално лечение. Механизмът на тази реакция е неизвестен и връзката с gemcitabine не е ясна.

Белодробни ефекти, понякога тежки (такива като белодробен оток, интерстициална пневмония или респираторен дистрес синдром при възрастни) се описват рядко в съчетание с лечение с gemcitabine . Етиологията на тези действия не е известна. Ако се развият такива реакции трябва да се обсъди прекъсване на gemcitabine . Ранното прилагане на съответни поддържащи мерки може да помогне за подобряване на състоянието.

Съдови:

Много рядко са докладвани клинични признаци за периферен васкулит и гангрена

Кожа и кожни придатъци

Много рядко са докладвани тежки кожни реакции, включително десквамация и булозен кожен обрив.

Други действия :

Състояние наподобяващо инфлуенца се съобщава от приблизително 30% от болните. То е обикновено леко, краткотрайно и рядко налага ограничаване на дозата. Най – често съобщаваните симптоми са: треска, главоболие, болка в гърба, студени тръпки, миалгия, астения и анорексия. Кашлица, хрема, отпадналост, изпотяване и безсъние също често се описват. Треската и астенията също често се описват като самостоятелни симптоми. Механизмът на

тази интоксикация не е известен. Получените съобщения показват, че парацетамолът може да облекчи симптомите.

Оток или периферен оток се съобщава от около 30% от болните. Съобщават се също и някои случаи с оток на лицето. Белодробен оток се описва рядко (1%). Отокът/ периферният оток е обикновено лек до умерен, рядко налага ограничаване на дозата, понякога се съобщава като болезнен и обикновено обратим след спиране лечението с gemcitabine . Механизмът на тази интоксикация не е известен. Отокът не е свързан с никакви признаци доказващи сърдечна, чернодробна или бъбречна недостатъчност.

Следващите нежелани лекарствени реакции също се съобщават често : алоpecia (обикновено минимална загуба на коса) в 13% от болните; сомнолентност – 10%, диария – 8% ; орална токсична реакция(главно възпаление и еритем) - 7% и констипация – 6%

Лъчева токсичност (виж раздел 4.4).

Няколко случая с хипотенсия се съобщават. Случаи с миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност и аритмия се съобщават, но няма ясни доказателства, че gemcitabine причинява сърдечна интоксикация.

4. 9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Няма антидот за предозирание на gemcitabine . Еднократни дози от порядъка на 5.7g/ m², предписвани с 30 минутна венозна инфузия на всеки две седмици са с клинически допустима токсичност. В случай на подозрение за предозирание болният трябва да бъде наблюдаван с мониториране на съответните кръвни показатели и да получи поддържаща терапия ако е необходимо.

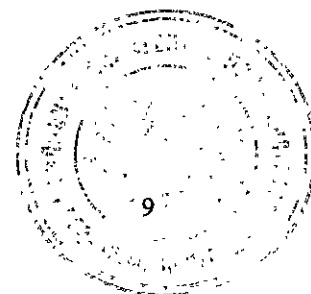
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5. 1. ФАРМАКОДИНАМИКА

Цитотоксична активност в модели от клетъчна култура :

Gemcitabine показва сигнификантна цитотоксична активност срещу различни култури от миши и човешки туморни клетки. Той показва клетъчно фазова специфичност, като убива клетките в процес на ДНК синтеза (S- фаза) и при определени условия блокира развитието на клетки през G1/S – фазовата граница. Цитотоксичното действие на gemcitabine in vitro зависи както от концентрацията така и от времето .

Антитуморна активност в предклинични модели



Антитуморната активност на gemcitabine върху животински туморни модели е зависима от схемата. Когато се предписва ежедневно gemcitabine предизвиква смърт на животните с минимална антитуморна активност. Когато обаче се използва дозирова̀чна схема с примане на всеки трети или четвърти ден, gemcitabine може да се дава в нелетални дози които имат отлична антитуморна активност срещу широк спектър тумори на мишката.

Клетъчен метаболизъм и механизми на действие :

Gemcitabine (dFdC) се метаболизира вътреклетъчно от нуклеозид киназите до активни дифосфат (dFdCDP) и трифосфат (dFdCTP) нуклеозиди. Цитотоксичното действие на gemcitabine се дължи на инхибиция на ДНК синтезата от две действия на dFdCDP и dFdCTP. Първо dFdCDP подгиска рибонуклеотид редуктазата, която е единствено отговорна за катализиране на реакциите, които образуват деоксинуклеозид трифосфатите за ДНК синтезата. Инхибицията на този ензим от dFdCDP предизвиква намаляване в концентрациите на деоксинуклеозидите изобщо и в частност този на dCTP. Второ, dFdCTP се конкурира с dCTP за инкорпориране в ДНК (само-потенциране). Подобно, малко количество от gemcitabine може също да се инкорпорира в РНК. Така, намаляването на вътреклетъчната концентрация на dCTP потенцира инкорпорирането на dFdCTP в ДНК. ДНК полимераза епсилон е неспособна да отстрани gemcitabine и да възстанови растежа на ДНК веригите. След като gemcitabine се инкорпорира в ДНК, един допълнителен нуклеотид се добавя към растящите ДНК вериги. След това допълнение настъпва пълно инхибиране на понататъшната ДНК синтеза (маскирано верижно окончание). След инкорпорирането в ДНК, gemcitabine индуцира програмираната клетъчна смърт, процес известен като апоптоза.

5. 2. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Gemcitabine фармакокинетика

Фармакокинетиката на Gemcitabine е изследвана при 353 болни в седем проучвания. Болните 121 жени и 232 мъже са варирали във възраст от 29 до 79 години. От тези болни приблизително 45% имат недребноклетъчен белодробен карцином и 35% са диагностицирани с панкреасен карцином.

Следващите фармакокинетични параметри са получени за дози вариращи от 500 до 2592mg/ m², които са инфузирани от 0.4 до 1.2 часа. Пикови плазмени концентрации (получени в последните 5 минути на инфузията): 3.2 до 45.5 µg/ml.

Обем на разпределение на централният компартмент: 12.4 l / m² за жени и 17.5 l / m² за мъже.(вариабилност между индивидите 91.9 %).

Обем на разпределение на периферния компартмент: 47.4 l/m^2 . Обемът на периферният компартмент не се влияе от пола.

Свързване с плазмените протеини: незначително.

Системен клирънс: Варира от 29.2 l/hr/m^2 до 92.2 l/hr/m^2 в зависимост от пола и възрастта (вариабилност между индивидите 52.2%). Клирънсът при жени е приблизително 25% по-нисък от стойностите за мъже. Въпреки че е бърз, клирънсът както за мъже така и за жени показва понижаване с възрастта. За препоръчаната доза gemcitabine 1000 mg/m^2 , приложена в 30 минутна инфузия, по-ниските стойности на клирънса за жени и мъже не налагат понижаване дозата на gemcitabine.

Екскреция с урината: По-малко от 10% се екскретира като непроменено лекарство.

Бъбречен клирънс: 2 до 7 l/h/m^2 .

Полу-живот: Варира от 42 до 94 минути в зависимост от възрастта и пола.

При препоръчаната схема на дозиране елиминирането на gemcitabine трябва да бъде действително завършено за 5 до 11 часа от началото на инфузията.

Gemcitabine не акумулира когато се предписва веднъж седмично.

Метаболизъм:

Gemcitabine се метаболизира бързо от цитидин деаминазата на черния дроб, бъбрека, кръвта и другите тъкани.

Вътреклетъчният метаболизъм на gemcitabine продуцира гемцитабин моно, ди и три фосфати (dFdCMP, dFdCTP 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'-дифлуороуридин (dFdU), намерен в плазмата и урината, не е активен.

Кинетика на dFdCTP

Този метаболит може да бъде намерен в мононуклеарите на периферната кръв и следващата информация се отнася за тези клетки.

Полу-живот на крайното елиминиране: 0.7 до 12 часа.

Вътреклетъчните концентрации нарастват пропорционално на дозите на gemcitabine от $35 - 350 \text{ mg/m}^2 / 30 \text{ min}$ които дават steady state концентрации



от 0.4 – 5 $\mu\text{g/ml}$. При плазмени концентрации на gemcitabine над 5 $\mu\text{g/ml}$, dFdCTP нивата не нарастват, показвайки че образуването му в тези клетки е достигнало насищане. Първоначалните плазмени концентрации след една доза от 1.000 $\text{mg}/\text{m}^2/30\text{ min}$ са по – големи от 5 $\mu\text{g/ml}$ приблизително 30 минути след края на инфузията, и по – големи от 0.4 $\mu\text{g/ml}$ още един час.

Кинетика на dFdU :

Пикови плазмени концентрации (3-15 минути след края на 30 минутна инфузия 1000 mg/m^2): 28 – 52 $\mu\text{g/ml}$.

Най -ниска концентрация след еднократна седмична доза: 0.07-1.12 $\mu\text{g/ml}$ без видимо натрупване.

Плазмена концентрация намаляваща във времето в три фази, среден полу – живот на крайната фаза – 65 часа (диапазон 33 – 84 часа).

Образуване на dFdU от изходното съединение gemcitabine : 91 –98%.

Среден обем на разпределение на централния компартмент: 18 l/m^2 (диапазон 11-22 l/m^2).

Среден steady state обем на разпределение (V_{ss}): 150 l/m^2 (диапазон 96 – 228 l/m^2).

Тъканно разпределение: екстензивно

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

Екскреция с урината: Изцяло.

Цялостно елиминиране :

Количество получено за една седмица: 92 – 98%, от което 99% е dFdU, 1% от дозата се екскретира с фекалите.

5. 3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

В проучванията с повтаряща се доза в продължение на 6 месеца при мишки и кучета, главната находка е подтискането на хемопоезата. Тези ефекти се свързват с цитотоксичните качества на лекарството и са обратими когато лечението прекъсва. Степента на ефекта е зависима от дозата и дозовият режим.

Карциногенеза, Мутагенеза и Фертилитет :

Gemcitabine е предизвикал цитогенетично увреждане при *in vivo* проучване. Gemcitabine индуцира прогресираща мутация *in vitro* на миши лимфом (L5178Y). Gemcitabine причинява обратимо намаление на сперматогенезата при мъжки мишки, което е зависимо от дозата и дозовия режим. Въпреки, че проучванията при животни показват ефект на gemcitabine върху мъжкия фертилитет, никакъв ефект не е наблюдаван върху женския фертилитет. Не са провеждани дългосрочни проучвания върху животни за оценка на карциногенния потенциал на gemcitabine .

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА**6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Manitol
Sodium Acetat
Hydrochloric Acid
Sodium Hydroxide

6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Съвместимост с други лекарства не е проучвана.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

3 години

Виж крайния срок на годност върху флакона.

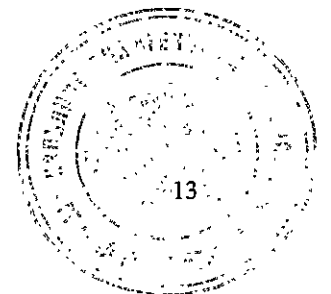
6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява на стайна температура (15 до 25°C).

Разтворите от gemcitabine в стерилен натриев хлорид за инжектиране ВР, трябва да се пазят при контролирана стайна температура (15 до 25°C). Разтворите трябва да се използват незабавно или могат да бъдат съхранявани за 6 часа ако са приготвени в подходяща контролирана асептична околна обстановка. Разтворите не трябва да се изстудяват в хладилник, тъй – като може да се появи кристализиране.

6.5. ВИД И СЪДЪРЖАНИЕ НА ОПАКОВКАТА

Продуктът се съдържа в 10ml или 50ml стерилни Тип I кварцови стъклени флакони, които отговарят на изискванията на PhEur и са затворени с халобутилови гумени запушалки и запечатани с алуминиево фолио с полипропиленови капачки.
I флакон в кутия.



6. 6. ИНСТРУКЦИЯ ЗА УПОТРЕБА

Разтваряне :

Gemzar е показал съвместимост само с натриев хлорид за инжектиране ВР. Съответно, само този разтворител трябва да се използва за разтваряне. Съвместимостта с други лекарства не е проучвана, следователно не се препоръчва да се смесва Gemzar с други лекарства когато се разтваря. От съображения за разтворимост, максималната концентрация за gemcitabine при разтваряне е 40mg/ml. Разтварянето на концентрации по –големи от 40mg/ml може да има за резултат непълно разтваряне и трябва да се избягва.

За разтваряне, прибавете най – малко 5ml натриев хлорид за инжектиране ВР на 200mg флакон или най – малко 25 ml натриев хлорид за инжектиране ВР на 1 g флакон. Разклати да се разтвори. Подходящото количество от лекарството може да се назначи както е приготвено или допълнително да се разреди с натриев хлорид за инжектиране ВР. Разтворите трябва да се употребят незабавно или може да се съхранят за 6 часа ако са приготвени в подходящо контролирана асептична обстановка.

Лекарствата за парентерална употреба трябва да се огледат визуално за частици материя и промяна в цвета преди прилагане, винаги когато разтвора и опаковката позволяват това.

Указания за безопасно манипулиране с цитостатични агенти :

Цитотоксични препарати не трябва да бъдат пипани от бременни лица от персонала. Лекарството трябва да се разтваря от обучен персонал. Това трябва да се извършва в предназначено за целта място. Работната площ трябва да бъде покрита с отстранима пластично обработена абсорбираща хартия .

Трябва да се носят съответстващи предпазни ръкавици, маски и облекло. Трябва да се вземат предпазни мерки за избягване на случаен контакт на лекарството с очите. Ако се случи случайно замърсяване, окото трябва се измие с вода грижливо и незабавно.

Използвайте luer-lock приспособления на всички спринцовки и прибори. Препоръчват се игли с широк лумен за да се сведе до минимум налягането и възможното образуване на аерозоли. Последното може също да бъде намалено с употребата на вентилна игла.

Съответни грижи и предпазни мерки трябва да се вземат при изхвърляне на материалите използвани за разтваряне на Gemzar. Неизползваният сух лекарствен продукт или замърсени материали трябва да бъдат поставени в чувал за опасни отпадъци. Острите предмети (игли, спринцовки, флакони и др.) трябва да бъдат поставени в подходящ твърд контейнер. Персоналът, който е ангажиран със събирането, и отстраняването на тези отпадъци трябва

да бъде осведомен за риска. Отпадъчните материали трябва да бъдат унищожени чрез изгаряне. Излишният лекарствен разтвор трябва да бъде измит със силна струя директно в канала с изобилно количество вода.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ/ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Export S.A. 16 Chemin des coquelicots P.O.Box 580, CH-1214 Vernier
Geneva, Switzerland

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9700223/17.04.1997 Gemzar powd. Inj. 200

9700224/17.04.1997 Gemzar powd. Inj. 1 g

9. ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ//ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

17.04.1997

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

16 05 2005

